

P. 31949

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques



COMITÉ DE RÉDACTION

MM. les Professeurs BÉHAL, COUTIÈRE, LEBEAU, GORIS, P. GUÉRIN, TASSILLY, MARC HONNORAT, DESGREZ, G. BERTRAND, TIFFENEAU, JAVILLIER, SOMMELET, LUTZ, LAUNOY (Paris); BRUNTZ, GRÉLOT, DOURIS, PASTUREAU, SEYOT, LASSEUR, GILLOT (Nancy); JADIN, SARTORY, LAVIALLE, LABORDE, LOBSTEIN, MERKLEN, GUILLAUME (Strasbourg); TARBOURIECH, JUILLET, FAUCON (Montpellier); A. CHALMETA (Madrid); GUIART, MOREL, ROCHAIX, LEULIER, MANCEAU (Lyon); BARTHE (Bordeaux); MORVILLEZ (Lille); PINOY, SÉNEVET, FOURMENT (Alger); MAURIN (Toulouse); DOMERGUE, F. MERCIER, P. BRUN, FABRÈGUE (Marseille); LENORMAND, P. LE GAC (Rennes); GUÉRITHAULT (Nantes); CARON, CARREZ, RAQUET (Lille).

et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRÉ, BACH, BEDEL, J. BOUQUET, F. BOUSQUET, BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, DELABY, DUMESNIL, FOURNEAU, P. GARNAL, LÉVÊQUE, M^{lle} J. LÉVY, MM. CH. MICHEL, M. PAGET, PICON, J. RÉGNIER, L. REVOL, VIGNOLI, R. WEITZ

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut.

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. ÉM. PERROT et Prof. A. DAMIENS.

RÉDACTEURS ADJOINTS : Prof. agrégé MASCRÉ et M. R. CHARONNAT, Pharmaciens des Hôpitaux.

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : M. René SOUÈGES.

PARTI PROFESSIONNELLE : M. L.-G. TORAUDE.



Cheques Postaux
237-73.

Cheques Postaux
237-73.

Registre du Commerce : Seine 211.886 B

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 50 francs par an. — UNION POSTALE : 75 francs.

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ADMINISTRATION et ANNONCES

MM. VIGOT frères, 23, rue de l'École-de-Médecine (6^e arrondissement).

Publication périodique mensuelle.

Le Numéro : 5 francs.



Le plus Puissant Reconstituant général

HISTOGENOL

Médication Arsénio-
Phosphorée Organique

NALINE

INDICATIONS :

**PUISSANT RÉPARATEUR
de l'Organisme débilité**

FAIBLESSE GÉNÉRALE
LYMPHATISME
SCROFULÉ - ANÉMIE
NEURASTHÉNIE
CONVALESCENCES
DIFFICILES

FORMES : Élixir, Granulé, Comprimés, Concentré, Ampoules.

Littérature et Échantillons : É^{te} MOUNEYRAT,
12, Rue du Chemin-Vert, à VILLENEUVE-la-GARENNE (Seine)

TUBERCULOSE
BRONCHITES
ASTHME - DIABÈTE

D. C. Seine, 210.439 B

BULLETIN
DES
SCIENCES PHARMACOLOGIQUES

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1934. Tome XLI.

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNÉE 1934



TOME XLI



PARIS

REDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ADMINISTRATION et ANNONCES

MM. VIGOT frères, 23, rue de l'École-de-Médecine (6^e arrondissement)

LISTE DES COLLABORATEURS

ANDRÉ (E.), Pharm. des hôpitaux, 47, boulevard de l'Hôpital, Paris-XIII^e.
ANDRÉ (L.), ancien Pharmacien principal de l'Armée, 33, avenue de Saxe, Paris.
BACH, *Agrégé* à la Fac. de Pharm., Pharmacien des hôpitaux de Paris.
BARTHE (Dr), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm., Pharm.-chef des hôp., Bordeaux, 6, rue Théodore-Ducos.
BEDEL (Ch.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
BEHAL (A.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. de Pharm., Paris-VI^e.
BERTAUT-BLANCARD (R.), Pharm., 66, rue de La Rochefoucauld, Paris-IX^e.
BERTRAND (G.), *Membre de l'Institut*, membre de l'Ac. de Médec., Chef de service à l'Inst. Pasteur, 28, rue Dutot, Paris-XV^e.
BLAQUE (G.), Dr U. (Ph^{ie}), Paris.
BLOCH (A.), ancien Pharm. Général des Troupes coloniales, 42, rue Denfert-Rochereau, Paris.
BONJEAN (E.), Dr ès sc., 77, rue de Prony, Paris-XVII^e.
BOST (Dr), Pharm., à Villefranche-sur-Saône (Rhône).
BOTTU, *Prof.* à l'École de Médecine et de Pharm. de Reims.
BOUQUET (Dr H.), 48, rue du Lunain, Paris-XIV^e.
BOUSQUET (Dr F.), Pharm., ancien prépar. à la Fac. de Méd. de Paris, 140, faub. Saint-Honoré, Paris-VIII^e.
BOYER (Dr P.), Préparateur à la Fac. de Médecine de Paris.
BRISSEMORET (Dr M.), Pharm., Chef de laboratoire hon^{re} à la Fac. de Méd. de Paris, rue Besson, à Chelles (Seine-et-Marne).
BRUÈRE (P.), Dr U. (Ph^{ie}), Dr ès sc., Laborat. de l'Inspection génér. des Substances, 6, boul. des Invalides, Paris.
BRUN (Paul), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
BRUNTZ (L.), Recteur de l'Univ., ancien Doyen de la Fac. de Pharm. de Nancy.
BUSQUET (Dr), *Agrégé* des Fac. de Méd., 14, rue Condorcet, Paris-IX^e.
CARON (H.), *Prof.* à la Faculté libre des Sciences de Lille.
CARRÉZ, *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
CHALVIETA (A.), *Prof.*, Fac. de Pharmacie, Madrid.
CHARABOT, Sénateur, Dr ès sc., Industriel à Grasse, Insp. de l'Enseignement technique, 1, rue de Chazelles, Paris-XVII^e.
CHARONNAT (R.), Pharm. des hôp., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
CHEVALIER (Dr J.), 44, rue Mademoiselle, Versailles.
CHOAY (E.), Pharm., méd. d'or des hôp. de Paris, 48, rue Théophile-Gautier, Paris-XVI^e.
COUTROUX (P.), Pharm. des hôp. de Paris.
COUTIÈRE, Membre de l'Ac. de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
DAMAS (L.), Pharm. des Dispensaires, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
DANIENS (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
DAVID (R.), Pharm. des hôp., Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.

DAVID-RABOT, Dr U. (Ph^{ie}) Paris, fabric. de prod. pharmac. à Courbevoie (Seine).
DELABY (R.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
DELÉTANG (R.), Dr U. (Ph^{ie}) Paris, chef de laborat. à l'hôpital Tenon, Paris.
DESGREZ (Dr A.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. de Méd., 78, bd St-Germain, Paris-V^e.
DOIQUIE (R.), Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
DOMERGUE (A.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Marseille.
DOURIS (R.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
DUBAR (Dr), ex-secr. adj. de la Soc. de Méd., 47, r. Pierre-Charron, Paris-VIII^e.
DUMESNIL (E.), Pharm., Dr U. (Ph^{ie}) Paris, 10, rue du Plâtre, Paris-IV^e.
FABRÈGUE, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
FAUCON, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
FAURE (J.), Pharm., Dr U. (Ph^{ie}), Président du Syndicat des Produits pharmaceutiques, 4, rue Brunel, Paris-XVII^e.
FERRÉ (Dr Henry), Pharmacien, 5, rue Boccador, Paris-VIII^e.
FOURNENT (P.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
FOURNEAU (E.), Membre de l'Ac. de Médecine, Chef du service de chimie thérapeutique à l'Inst. Pasteur, Paris.
FOVEAU DE COURNELLES (Dr), *Prof* libre d'élect. méd. à la Fac. de Méd. de Paris.
FRANÇOIS (M^{re} M.-Th.), chef de travaux à l'École des Hautes-Etudes, Paris.
FREYSSINGE, Pharm., 6, r. Abel, Paris-XIII^e.
GARNAL (P.), Président du Syndicat des Pharmaciens du Lot, à Cahors.
GAUDIN (O.), Dr U. (Ph^{ie}), Paris.
GAUTIER (J.-A.), Pharm. des Asiles de la Seine, Assistant Fac. Pharm., Paris.
GAUVIN (R.), Fabricant de prod. pharm., 9, rue Léon-Delhomme, Paris-XV^e.
GILLOT (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
GORIS (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm., Pharm. en chef des hôp., 47, quai de la Tournelle, Paris-V^e.
GRÉLOT (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
GUÉRIN (P.), *Doyen* de la Fac. de Pharm., *Prof.* à l'Institut agron., 4, av. de l'Observatoire, Paris-VI^e.
GUÉRITHAULT (Dr B.), *Prof.* à l'École de plein exercice Méd. et Pharm., Nantes.
GUIART (Dr Jules), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
GUILLAUME (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg, ex-Pharmacien des hôpitaux de Rouen.
GUILLOT (M.), Pharm. des hôp. de Paris.
HONNORAT (Marc), Chef de division honoraire à la Préfecture de police, Chargé de cours à la Fac. de Pharm. de Paris.
JACCARD, *Prof.* à l'École polytechnique fédérale de Zurich.
JADIN (F.), *Doyen honoraire* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
JALADE, ancien Pharm. princ. de l'Armée, 4, rue Eugène-Millon, Paris-XV^e.

- JANOT (M.-M.)**, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
- JAVILLIER (M.)**, *Prof.* à la Fac. des Sciences et au Conservatoire national des Arts et Métiers, 19, rue Ernest-Renan, Paris-XV^e.
- JUILLET (A.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
- LABORDE**, *Prof.* honoraire à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
- LAMBIN (M^{lle} S.)**, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
- LASSEUR (Ph.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
- LAUNOY (L.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
- LAURENT (Ch.)**, *Prof.* à l'École de Méd. et de Pharm. de Rennes.
- LAURIN (J.)**, ex-secrétaire gén. de l'Office nat. des Mat. prem. végét., Paris.
- LAVIALLE (P.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
- LEBEAU (P.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
- LECLERC (Dr II.)**, 19, avenue de Ségur, Paris-VIII^e.
- LECOQ, Dr U.** (Ph^{ie}) Paris, Pharm. de l'hôpital, 33, rue de Mantes, à Saint-Germain-en-Laye (Seine-et-Oise).
- LE GAC (P.)**, *Prof.* à l'École de Méd. et de Pharm. de Rennes.
- LENORMAND**, *Prof.* honoraire à l'École de Méd. et de Pharm. de Rennes.
- LEULLIER (A.)**, *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.
- LÉVÊQUE (A.)**, Pharm. des Asiles de la Seine, Assistant Fac. Pharm., Paris.
- LEVY (M^{lle} J.)**, *Agrégé* à la Fac. de Médecine de Paris.
- LIOT (A.)**, Pharm. sup^r, Dr U. (Ph^{ie}), 47, quai de la Tournelle, Paris-V^e.
- LOBSTEIN (E.)**, *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
- LUTZ (L.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris et à l'Inst. d'Agronomie coloniale.
- MALMANCHE (L.-A.)**, Dr ès sc., Pharm. à Rueil (Seine-et-Oise).
- MANCEAU (P.)**, *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.
- MASCRÉ (M.)**, *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
- MAURIN (E.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
- MERCIER (F.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
- MERKLEN (Dr P.)**, *Doyen* de la Fac. de Médecine de Strasbourg.
- MICHEL (Dr Ch.)**, Pharm., méd. d'or des hôp., 5, rue Robert-Planquette, Paris.
- MOREL (A.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
- MORVILLEZ (F.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lille.
- MOUNIÉ**, Sénateur, Pharm.-chef des prisons de Fresnes, 9, rue Notre-D.-de-Lorette, Paris-IX^e.
- PAGEL, Dr U.** (Ph^{ie}), 10, r. Raugraff, Nancy.
- PAGET (M.)**, *Chargé de cours* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
- PASTUREAU**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
- PELLERIN**, anc. Pharm. princ. de l'Armée, 100, rue Chardon-Lagache, Paris-XVI^e.
- PELTRISOT, Dr ès sc.**, anc. Chef de travaux à la Faculté de Pharm. de Paris, Avesnes-sur-Helpe (Nord).
- PICON (M.)**, *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
- PINOY (A.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
- RAQUET (D.)**, *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
- RÉGNIER (J.)**, *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
- REVOZ (L.)**, *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
- RIBAUT**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
- ROCHAIX**, *Prof.* à la Fac. de Méd., sous-directeur de l'Inst. bactériol., Lyon.
- ROTHÉA (F.)**, ancien Pharm. principal de l'Armée, Paris.
- ROUSSEAU (R.)**, Dr U. (Ph^{ie}), 49, rue du Château-d'Eau, Paris-X^e.
- DE SAINT-RAT (L.)**, Préparateur de Chimie à l'Inst. Pasteur, Paris.
- SARTORY (A.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
- SÈNEVET**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
- SEYOT (P.)**, *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Nancy.
- SOMMELET (M.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharmacie, Pharm. des hôp. de Paris.
- SOUÈGES (R.)**, Pharm. des Asiles de la Seine, Chef de trav. à la Fac. de Pharm. de Paris.
- TARBOURIECH**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
- TASSILLY (E.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm., 11, rue Lagarde, Paris-V^e.
- TIFFENEAU (M.)**, Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Méd., Pharm. des hôp., Hôtel-Dieu, Paris-IV^e.
- TORAUDE (L.-G.)**, Dr U. (Ph^{ie}), homme de lettres, 63, boulevard Saint-Michel, Paris-V^e.
- VALETTE (G.)**, Pharm. des hôpitaux de Paris, Hôpital de Brévannes (S.-et-O.).
- VAN DER WIELEN (P.)**, *Prof.* à l'Université d'Amsterdam, Utrechtsche Weg, Hilversum (Pays-Bas).
- VIGNOLI (E.)**, *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
- WEILL (G.)**, Dr U. (Ph^{ie}), Pharmacien, 7, avenue d'Orléans, Paris-XIV^e.
- WEITZ (Dr R.)**, Pharm. des Dispensaires, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
- WILDEMAN (E. DE)**, Dr ès sc., Conservateur au Jardin botanique de Bruxelles, 122, rue des Confédérés, Bruxelles.
- ZOTIER (V.)**, Dr U. (Ph^{ie}) Paris, Pharm. à Fontenay-sous-Bois (Seine).

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. Em. PERROT — Prof. A. DAMIENS,
Faculté de Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, Paris.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE :
Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut, professeur au Collège de France.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|---|--------|
| Mémoires originaux : | | Notice biographique : | |
| J. RÉGNIER et S. LAMBIN. Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. Dénombrement des colonies développées sur milieux nutritifs solidifiés (à suivre) | 7 | RENI LEGROUX. Le professeur EMILE ROUX | 35 |
| FRANÇOIS MARTIN. Sur le cacodylate de sodium. Essais critiques sur quelques réactions figurant au Codex de 1908. | 21 | Revue de phytothérapie : | |
| JEAN BOUSQUET. Influence de la composition chimique de l'air sur le développement des cultures de moisissures (Cas de l' <i>Aspergillus niger</i>). | 28 | HENRI LECLERC. Les vieilles panacées : l'alchémille (<i>Alchemilla vulgaris</i> L.). | 42 |
| | | Bibliographie analytique : | |
| | | 1 ^o Livres nouveaux | 57 |
| | | 2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes | 51 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾

**Contribution à l'étude des méthodes de numération
des microbes.
Dénombrement des colonies développées
sur milieux nutritifs solidifiés.**

Parmi les nombreuses méthodes employées pour déterminer le nombre des germes présents dans une culture ou dans une suspension microbienne, la méthode dite « des plaques de gélose » est certainement la plus couramment utilisée.

Rappelons qu'elle consiste à ensemençer, sur un milieu nutritif solidifié, étalé en boîte de PÉTRI, une quantité connue de la culture à étudier, et à compter le nombre de colonies développées sur ce milieu, admettant que chaque colonie développée correspond à un germe présent dans la culture. Cette méthode a pris, dans la technique bactériologique courante, une place si importante, qu'il convient de s'attarder un peu sur son histoire, avant d'aborder plus particulièrement le point de vue que nous voulons étudier ici. Nous passerons brièvement en revue les nombreux travaux qui ont porté sur la création et la mise au point de cette méthode, renvoyant, pour plus de détails, à la thèse effectuée par

1. Reproduction interdite sans indication de source.

R. DAVID (¹) dans notre laboratoire. Nous insisterons plus particulièrement sur les critiques élevées contre cette méthode et sur les travaux récents qu'elle a suscités.

ROBERT KOCH, en 1884, introduisant en bactériologie les milieux nutritifs solidifiés par addition de gélatine, eut l'idée de compter les colonies développées sur ces milieux. Mélangeant les suspensions microbiennes à des bouillons nutritifs gélatinés, liquéfiés à basse température, il coulait le tout sur des plaques de verre flambées, parfaitement horizontales, puis recouvrait celles-ci d'une cloche de verre. Il abandonnait le mélange à 24° C., température insuffisante pour liquéfier la gélatine et observait l'apparition des colonies microbiennes. La somme des colonies développées sur chaque plaque représentait, pour lui, le nombre des germes vivants contenus dans la quantité de suspension ensemencée sur cette plaque.

De nombreuses modifications de cette technique furent proposées, d'abord pour obtenir un meilleur développement des colonies et une plus grande protection de la culture, ensuite pour éviter de trop grandes dilutions de la suspension microbienne à étudier, les dilutions trop poussées paraissant être nuisibles à l'exactitude de la méthode.

*1° Améliorations apportées à la technique,
pour permettre un meilleur développement des colonies,
et une plus grande protection de la culture.*

Les plaques de verre flambées, préconisées par R. KOCH, furent bientôt remplacées par des récipients susceptibles d'être mieux protégés contre les contaminations extérieures. Parmi ceux-ci, les cristallisoirs emboîtés l'un dans l'autre, imaginés par PÉTHI, eurent le plus grand succès. On proposa ensuite de remplacer la gélatine par la gélose, ce qui permit d'effectuer l'incubation à + 37° C., température optima pour le développement de la plupart des microbes, et d'éviter la liquéfaction, produite par de nombreuses bactéries sur le milieu gélatiné.

MILLER [18], en 1894, proposa, pour éviter la condensation gênante de la vapeur d'eau sous le couvercle des boîtes, de disposer, dans l'étuve, les boîtes de PÉTHI, de telle sorte que le milieu nutritif se trouvât à la partie supérieure.

ELKMANN [9], en 1904, nota la nécessité, déjà signalée auparavant par BÜCHNER, d'assurer au milieu de culture une épaisseur parfaitement uniforme. Dans ce but, il coulait au fond des boîtes, placées sur un support bien horizontal, une couche de gélose stérile et, après solidifi-

1. DAVID (R.). Contribution à l'étude numérique de la multiplication du bacille pyocyanique dans différents milieux de culture liquides. Thèse Doct. ès sciences, Paris, 1931. Durand, éd., Chartres.

cation, il coulait sur ce fond absolument plan, le milieu nutritif ensemené. PENFOLD, plus tard (1914), eut même l'idée de couler encore, au-dessus de la couche de gélose ensemencée, une troisième couche, très mince, de milieu gélosé stérile. Il obtenait ainsi des colonies légèrement incluses dans la gélose, plus petites, non étalées, et pouvant se développer en très grand nombre sans devenir confluentes.

2° Modifications proposées pour éviter d'effectuer de trop grandes dilutions de la suspension microbienne à étudier.

Mais les principales modifications techniques furent proposées dans le but précis d'éviter de trop diluer, avant l'ensemencement, la suspension microbienne dont on voulait connaître la concentration en germes. Les auteurs considéraient, en effet, qu'il était fort difficile d'obtenir une répartition homogène des germes dans les liquides de dilution, ces germes se trouvant généralement accolés les uns aux autres. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette conception. Voyons maintenant de quelle façon les auteurs, tous étrangers, tentèrent de tourner cette difficulté.

Ils employèrent, en règle générale, deux procédés. D'une part, les auteurs anglais cherchèrent à ensemençer les plus petites quantités possibles des émulsions microbiennes à étudier; d'autre part, les auteurs allemands cherchèrent à dénombrer le plus grand nombre possible de colonies développées sur boîtes de PÉTRI. Les premiers s'ingénierent donc à créer des appareils (pipettes capillaires, anses standard...), permettant des « microensemencements » précis, et les seconds utilisèrent des dispositifs microscopiques permettant la numération de colonies fort nombreuses dans une portion, exactement délimitée, de la surface des boîtes. Examinons successivement ces deux tentatives :

a) *Ensemencement de très petites quantités de la suspension microbienne initiale.* — En 1909, JANET LANE CLAYTON [5] proposa de prélever les suspensions microbiennes à l'aide de pipettes capillaires dont chaque goutte représentait un volume de 0 cm³ 02.

De même, miss CHICK [4] (1912), au cours d'essais sur plaques de gélatine, procéda à l'ensemencement de gouttes très petites. Plus tard, DICHTL [7] (1920) insista sur la nécessité d'utiliser des pipettes capillaires spécialement étalonnées.

D'ailleurs, les appareils capillaires destinés au prélèvement de très petites quantités de liquide sont, actuellement, fort employés en Angleterre. On utilise ainsi divers appareils nouveaux, tels que ceux préconisés par WRIGHT [31].

En 1920, GRAHAM SMITH [28] préconisa, comme l'avait déjà fait HERBERT [41], l'emploi d'une anse standard contenant 0 cm³ 01 de liquide. Cette anse, chargée de suspension microbienne, était essuyée, soit direc-

tement dans la gélose liquide, soit, pour effectuer les dilutions, dans de petites quantités d'eau stérile. Après agitation, on reportait une anse standard de la dilution ainsi obtenue dans le milieu àensemencer.

b) *Numération microscopique d'un très grand nombre de colonies.* — Mais c'est dans le troisième groupe de modifications, qui a trait au mode de numération des colonies développées, que l'on trouve à la fois les travaux les plus nombreux et les plus récents. Nous citerons, par ordre chronologique, les plus importants d'entre eux :

En 1884, le bactériologiste français PROUST [25], et, quelques années plus tard, BÜCHNER, LONGARD et RIEDLIN [3] (1887), préconisèrent, pour la numération des germes de l'eau, l'emploi du microscope dans le dénombrement des colonies développées sur gélatine. Les auteurs allemands proposèrent ainsi de compter les colonies situées dans dix à trente champs microscopiques, et de prendre la moyenne des résultats. Il était facile ensuite, connaissant la grandeur de chaque champ et la surface totale de la plaque, de calculer le nombre total des colonies développées sur la culture entière. La numération était facilitée par introduction, dans l'oculaire, de doubles fils perpendiculaires qui délimitaient un petit carré central de surface définie. Les auteurs pouvaient ainsi compter jusqu'à 5 et 10 millions de colonies par plaque.

BRÜNNER et ZAWADZKI [2], en 1893, préférèrent utiliser la loupe. Afin de n'être pas obligés de compter la totalité des colonies développées, ils disposèrent sous la boîte de PÉTRI un disque de papier noir, divisé en 16 secteurs de même surface. Il suffisait d'examiner quelques-uns de ces secteurs, de prendre la moyenne des résultats, et de multiplier le chiffre trouvé par un coefficient déterminé, pour connaître le nombre total des colonies développées dans la boîte. LAFAR FRANZ [15], la même année, préconisa un système analogue pour diviser en portions égales la surface d'une boîte de PÉTRI. Ces portions, d'une surface de 1 cm², étaient délimitées par un système de doubles lignes, que l'on plaçait sous la boîte à examiner.

En 1895, MAX MÜLLER [20] s'attacha à comparer les divers procédés de dénombrement des colonies développées sur gélose. Il constata qu'il était possible de compter à l'œil nu jusqu'à 300 ou 500 colonies pour une boîte de PÉTRI normale (de 10 à 12 cm. de diamètre). Lorsque le nombre des colonies atteignait 500 à 8.000 par boîte, il préconisa l'emploi de la loupe, avec repères donnés par les carrés, petits ou grands, de l'appareil de WOLFHÜGEL. Enfin, pour les ensemencements plus riches, il conseilla l'emploi du microscope. En utilisant, d'une part, les fils en croix intraoculaires, et d'autre part un appareil tel que celui de WOLFHÜGEL, il arrivait à compter jusqu'à 100 ou 150 colonies par champ microscopique, soit 200.000 à 300.000 colonies pour la boîte de PÉTRI entière.

La même année, MAX NEISSER [22], au cours de travaux fort poussés, étudia comparativement les résultats obtenus en employant, soit la

loupe, soit le microscope. Ses premières observations l'amènèrent à considérer la méthode de numération microscopique comme supérieure à l'autre. Il s'appuyait, pour ceci, sur les constatations suivantes : la loupe ne permet pas de déceler certaines colonies très petites, développées à partir d'ensemencements très abondants; elle ne permet pas de distinguer des colonies très voisines, ou superposées, ni de dénombrer, sur une même boîte de PÉTRI, plus de 20.000 colonies au maximum. Enfin, l'emploi du microscope s'impose lorsqu'on a affaire à des milieux à base de gélatine, la liquéfaction rapide de ces milieux obligeant, fort souvent, à l'observation de colonies très peu développées.

Pourtant, à l'occasion de travaux ultérieurs, MAX NEISSER fut amené à modifier son opinion. Il constata, en effet, les faits suivants : dans le cas de cultures pures, et pour des ensemencements donnant plus de 1.500 colonies par boîte de PÉTRI, la numération microscopique se montrait supérieure à la numération à la loupe. L'erreur maxima était voisine de 13 %, en plus ou en moins, lorsque la numération portait sur 30 champs microscopiques. Par contre, pour des ensemencements donnant de 600 à 1.500 colonies par boîte, l'erreur apportée par la numération microscopique s'accroissait, et il fallait examiner jusqu'à 60 champs microscopiques pour obtenir une erreur maxima ne dépassant pas 33 %. L'erreur était encore bien plus grande lorsque le nombre des colonies tombait au-dessous de 600 par boîte; elle atteignait 30 %, même après examen de 90 champs. Dans ce cas, la numération à la loupe donnait de meilleurs résultats. MAX NEISSER fut donc amené à conclure que la méthode microscopique ne donnait des résultats supérieurs que dans le cas d'ensemencements très abondants, ce qui fut d'ailleurs confirmé par HEHEWERTH en 1901.

La numération à la loupe, avait été, entre temps, l'objet de diverses modifications techniques, destinées à lui donner plus de précision et à permettre son emploi pour l'examen de boîtes de PÉTRI de plus en plus chargées de colonies. C'est ainsi que furent créés des dispositifs, dont certains ont déjà été cités plus haut, facilitant la numération totale ou partielle des colonies développées sur les plaques [appareils de WOLFHÜGEL, de LINDEMANN, d'HEYROTH, de KOCH et de BRINKAUS 13], techniques de GRAHAM SMITH 28, et de JOHANNES ZEISZLER 32, boîtes de SCHIMBURG, de ROZSAHIGYI, de LINDEMANN, de KAUFMANN, de LAFAR, etc..]

Enfin, au cours de ces dernières années, plusieurs auteurs préconisèrent l'emploi de diverses feuilles à numération divisées en champs égaux (feuilles de FRITZ VON GUTFELD 10, et de LUSTIG 17). PESCH 25, en 1931, fit construire un « colonoscope » permettant la projection des colonies, en même temps que leur agrandissement.

Nous venons de rappeler brièvement quelques-uns des nombreux travaux qui ont concourru à la mise au point de la méthode « des

plaques ». Nous allons maintenant examiner de plus près si les modifications, qu'on a apportées à cette méthode, représentent indiscutablement de réelles améliorations techniques.

Nous ne reviendrons pas, à ce sujet, sur le premier groupe d'améliorations mentionné ci-dessus. Ce sont elles qui ont permis à la méthode de prendre, du point de vue quantitatif, une valeur réelle.

Nous insisterons sur le deuxième groupe des modifications, destinées à éviter les dilutions de la suspension microbienne initiale, antérieures à l'ensemencement.

a) *Le prélèvement de très minimes quantités des suspensions à ensemer*, tel que le préconisent les auteurs anglais, est sans doute capable de rendre des services au cours de déterminations quantitatives approximatives (étude des vaccins par exemple). Mais il ne semble guère utilisable pour l'étude quantitative d'autres problèmes, tels que la numération des microbes d'une culture en évolution. En effet, en dehors de la difficulté qu'il y a à obtenir des pipettes capillaires bien graduées et des anses exactement jaugées, il est peu probable que ces dispositifs puissent assurer des prélèvements exactement égaux dans des liquides différents, et surtout à diverses phases de l'évolution d'une même culture microbienne. On sait, en effet, que les bouillons de culture subissent, au cours de la poussée microbienne, d'importantes modifications dans leurs propriétés physiques (changement de viscosité, de tension superficielle, etc.), qui font certainement varier le volume réel transporté par les appareils cités et en particulier par les anses jaugées.

Du reste, même si l'utilisation de tels instruments était, théoriquement, possible, l'économie de dilution réalisée serait bien faible, puisque l'on peut couramment mesurer, très exactement, à la pipette, des quantités de liquide de l'ordre du 1/10 de centimètre cube, soit seulement 10 fois plus que les quantités mesurées dans ces « microprélèvements ».

b) Examinons maintenant la *technique de numération au microscope* des colonies développées sur plaques de gélose. Il semblerait qu'elle ait atteint, grâce aux divers perfectionnements proposés, le plus haut degré de précision. Pourtant, non seulement certains auteurs, tels que MAX NEISSER, ont fait à son emploi certaines restrictions, mais encore, les divers bactériologistes qui l'ont préconisée ne sont pas toujours d'accord sur les possibilités de cette technique : ainsi, BÜCHNER et ses collaborateurs indiquent que l'on peut dénombrer par ce procédé jusqu'à 10 millions de colonies par boîte, alors que MÜLLER s'arrête à des nombres de l'ordre de 200.000 à 300.000 colonies, et que NEISSER se borne à indiquer une limite minima de 1.500 colonies par boîte. De même, les valeurs attribuées par les divers auteurs au pourcentage d'erreur, qu'il est possible de faire en utilisant le microscope, diffèrent sensiblement les uns des autres : NEISSER par exemple, l'évalue à 12 ou 14 % en moyenne, alors que, d'après KLEIN, elle atteindrait 33 % et

même 50 % lorsque le nombre de champs dénombrés est insuffisant.

Si nous nous plaçons maintenant au point de vue purement technique, nous voyons que la réalisation même de la méthode n'est pas sans présenter quelques imprécisions :

La numération des colonies contenues dans un champ microscopique est, par elle-même, peu facile, étant donné le grand nombre de colonies (100 à 200 au minimum) présentes dans chaque champ. En raison de ce nombre, ces colonies sont très souvent accolées, superposées, ou même étroitement unies ; de plus, elles ne sont pas situées dans le même plan. Il faut donc, pour les observer toutes, déplacer « le point », ce qui rend impossible l'utilisation de repères définis. Cette numération élémentaire comporte donc déjà une erreur sensible. D'autre part, ne pouvant parcourir au microscope la plaque entière, chargée de colonies excessivement nombreuses, les auteurs se bornent à effectuer une numération partielle, portant sur une trentaine de champs (parfois 60, 90 au plus), à prendre la moyenne des résultats, et à multiplier ce chiffre moyen par le nombre des champs contenus dans la plaque entière (nombre voisin de 1.500, en moyenne, pour les grossissements utilisés).

Sans tenir compte des difficultés techniques que présente cette opération (mesure exacte du champ du microscope, de la surface de la boîte, définition précise des objectifs et des oculaires utilisés), on voit facilement que cette manipulation est, dès le départ, sujette à erreur. Pour qu'elle soit exacte, il faudrait que l'ensemencement fût parfaitement régulier sur toute la surface de la boîte de PÉTRI. Or, ceci n'est pas réalisé. En effet, le mélange de la suspension microbienne et de la gélose liquide est forcément imparfait, car on l'effectue à $\pm 45^{\circ}$ C., pour ne pas nuire à la vitalité des germes, et, à cette température relativement basse, la gélose est déjà visqueuse. D'autre part, le fond des boîtes de PÉTRI n'est jamais rigoureusement plan, et les bords ne s'en détachent pas strictement à angle droit. Nous voyons donc que ces diverses conditions sont peu favorables à l'exactitude des numérations au microscope.

De l'examen que nous venons de faire, il ressort que les divers modes opératoires préconisés pour améliorer la méthode des plaques, concernant soit les prélèvements des suspensions à ensemer, soit la numération microscopique des colonies développées, sont, de toute évidence, susceptibles d'introduire dans la technique de nouvelles sources d'erreur. Avant d'y recourir, il importe donc d'examiner si le but, poursuivi dans leur mise au point, est réellement si important à atteindre.

Pour la méthode de numération au microscope, ce but est double. Les premiers auteurs avaient tout d'abord le souci d'effectuer la numération des colonies aussi rapidement que possible, avant qu'une liquéfaction

des milieux gélatinés ait pu se produire. Cette préoccupation n'entre évidemment plus en ligne de compte, maintenant que la gélose a remplacé, généralement, la gélatine dans la préparation des milieux nutritifs solidifiés.

Le second but poursuivi est, rappelons-le, le souci d'éviter, avant l'ensemencement, de trop fortes dilutions des suspensions microbiennes.

Les dilutions préalables à l'ensemencement du milieu nutritif sont-elles donc, réellement, un facteur d'erreur considérable? *

On trouve dans la littérature un certain nombre d'indications à ce sujet. Plusieurs auteurs ont insisté sur le danger qu'il y avait à diluer par trop la suspension initiale avant d'effectuer l'ensemencement des plaques.

Ainsi, dès 1904, RUATA [26] et CLAUDNITZ avaient trouvé, au cours d'analyses bactériologiques quantitatives d'eau, que, si l'on partait d'ensemencements effectués avec de fortes dilutions, on obtenait un nombre de microbes plus élevé qu'en partant de dilutions moins poussées. Ils avaient également constaté que si l'on partait de dilutions insuffisantes, trop riches en germes, certaines colonies, nées des germes les plus faibles, pouvaient ne pas se développer (*). HESSE et RIEDNER [42], en 1906, é mirent l'opinion que les dilutions pouvaient produire des modifications dans la vitalité des germes, par suite de variations dans les conditions physico-chimiques du milieu.

En 1929, OTTO MUNTSCHE [21] effectua des essais fort intéressants, afin de vérifier les affirmations des précédents auteurs :

Utilisant des cultures pures de *B. coli* pour mettre hors de cause les antagonismes possibles entre espèces diverses, l'auteur constata, de même que les auteurs précédents, que le taux de la dilution influençait les résultats. Il obtenait, pour la concentration en germes de la suspension initiale, des valeurs régulièrement croissantes, lorsqu'il les calculait d'après des ensemencements effectués avec des dilutions de plus en plus fortes.

Ainsi, partant de dilutions successives effectuées en série, chacune étant faite à partir de la précédente, il trouva, pour une même suspension de *B. coli*, les concentrations ci-dessous, les chiffres indiquant le nombre de germes par centimètre cube de suspension.

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| 78.000 avec une dilution au | 1/10 |
| 106.000 — — — — — | 1/100 |
| 410.000 — — — — — | 1/1.000 |
| 4.090.000 — — — — — | 1/10.000 |
| 4.200.000 — — — — — | 1/100.000 |
| 20.000.000 — — — — — | 1/1.000.000 |
| 120.000.000 — — — — — | 1/10.000.000 |

1. Remarquons qu'il s'agissait là de mélanges de plusieurs espèces bactériennes, et que des facteurs antagonistes pouvaient intervenir et se faire sentir d'autant plus que les colonies étaient plus rapprochées.

Ces valeurs étaient d'une dissemblance telle que l'auteur effectua une série d'essais pour tenter d'expliquer ces différences.

KROMBHOLTZ [44] avait suggéré qu'il se produisait une inégale répartition des germes dans le liquide de suspension, par suite, soit d'un dépôt rapide au fond du liquide, soit au contraire d'une vive ascension à la surface. OTTO MUNTSCHE effectua donc une série d'essais en agitant fortement des émulsions de *B. coli* et en effectuant les prélèvements, pour l'ensemencement, en divers plans du liquide. Là encore, les dilutions les plus poussées donnèrent régulièrement, comme concentration de la suspension initiale, les valeurs les plus grandes, aussi bien pour les prélèvements faits à la partie supérieure que pour ceux effectués à la partie inférieure des suspensions microbiennes.

HESSE et RIEDNER ayant insisté sur le développement lent des colonies et sur la nécessité d'observer les cultures pendant un temps assez long avant de procéder à la numération, OTTO MUNTSCHE chercha ensuite si le facteur temps était en cause. Mais il constata que les différences, obtenues à partir de dilutions croissantes, se maintenaient aussi bien après quatorze jours d'observation des cultures qu'après trois jours seulement.

Il élimina également l'intervention du facteur température, en constatant les mêmes différences sur des plaques de gélose placées soit à 20° C., soit à 37° C.

Ayant éliminé l'influence de la densité des bactéries, du temps et de la température d'incubation, ayant par ailleurs constaté que le milieu nutritif n'était pas non plus en cause, puisque les différences étaient observées aussi bien en gélose qu'en gélatine, OTTO MUNTSCHE pensa que la variation des résultats pouvait provenir du mode de dilution des suspensions microbiennes. Il avait, en effet, au cours de ses essais, effectué graduellement les dilutions successives sans remonter à la suspension initiale, chaque dilution étant faite à partir de la précédente. Il procéda donc à une nouvelle série d'essais en effectuant directement à partir de la suspension initiale chacune des dilutions en expérience.

Ainsi, dans une série de récipients, il mélangea 0,1 cm³ de suspension de *B. coli* à 0,9-9,9-99,9 et 999,9 parties d'eau stérile, réalisant ainsi des dilutions au 1/10, 1/100, 1/1.000 et 1/10.000, indépendantes les unes des autres. 1 cm³ de chacune de ces dilutions fut prélevé pour être mélangé à la gélose ou à la gélatine. Ce mode opératoire n'élimina pas les différences observées au cours des premiers essais. Pourtant, ces différences étaient très atténuées; aussi, l'auteur jugea-t-il prudent de réserver son opinion,

D'accord avec RUATA, OTTO MUNTSCHE pensa alors qu'il fallait chercher la solution du problème dans l'étude de la concurrence vitale qui s'exerce entre les bactéries. Il pouvait s'établir, entre les diverses colonies d'une même espèce une sorte de lutte pour l'existence, et il pouvait y avoir une certaine insuffisance de substances nutritives dans les

plaques ensemencées avec des dilutions peu poussées. A l'appui de cette hypothèse, OTTO MUNSCH put même observer, en ensemençant des quantités égales (1 cm³), d'une suspension de *B. coli*, sur des quantités différentes du même milieu nutritif (bouillon gélosé), qu'il se développait beaucoup plus de colonies sur les boîtes contenant plus de milieu nutritif. Pourtant, l'auteur ne considéra ceci que comme un résultat préliminaire, qu'il convenait de vérifier.

OTTO MUNSCH ne semble donc pas être parvenu à une conclusion nette. Cependant il subsiste de ses expériences qu'il retrouva constamment la variation régulière, signalée plus haut, variation qui peut, répétons-le, s'exprimer ainsi : la concentration en germes d'une suspension microbienne apparaît d'autant plus grande que la dilution ayant servi à la calculer était plus poussée. Mais il faut noter que l'auteur n'a pas, au cours de ses essais, utilisé constamment le même mode de numération des colonies développées. Il se trouvait en effet en présence d'un nombre de colonies très variable, allant par exemple, pour des boîtes de même surface, de 10 000 à une seule colonie. Il avait donc recours au microscope pour dénombrer les colonies sur les boîtes très chargées, alors qu'il se contentait de la loupe pour examiner les autres. Il est donc possible que cette nécessité, où se trouvait l'auteur, d'opérer de façons diverses au cours d'un même essai, ait introduit dans les résultats des erreurs supplémentaires. Remarquons enfin que les valeurs calculées à partir de boîtes ne renfermant qu'une seule colonie peuvent, *a priori*, être considérées comme fort douteuses.

Quoi qu'il en soit, même en admettant, provisoirement, sans discussion les conclusions de l'auteur, on est conduit à penser que les valeurs calculées d'après les dilutions les plus poussées se rapprochent plus de la réalité que les autres, puisque, pour les fortes concentrations microbiennes, la quantité de milieu nutritif offerte aux germes risque d'être insuffisante. Les résultats des essais d'OTTO MUNSCH vont donc à l'encontre de l'opinion habituellement admise par les auteurs allemands, à savoir qu'il convient d'éviter le plus possible les dilutions.

Pour notre part, à la suite des anciens auteurs, tels que MIQUEL, nous avons toujours pensé qu'il ne fallait pas craindre d'effectuer des dilutions suffisantes pour pouvoir, par des ensemencements larges, facilement mesurables, obtenir sur chaque boîte un nombre de colonies facile à dénombrer, *en totalité*, à la loupe. On évite ainsi, à coup sûr, l'erreur que l'on peut faire en ensemençant, à l'aide d'appareils capillaires, de trop petites quantités de suspensions microbiennes : et l'on évite, en même temps, l'erreur que l'on commet certainement en dénombrant au microscope, dans des conditions fort difficiles, un nombre de colonies d'une ou plusieurs centaines par champ, erreur qui se trouve encore multipliée lorsqu'on passe, par calcul, du nombre partiel

trouvé au nombre total des colonies contenues dans la boîte entière.

Les chances d'exactitude, que nous gagnons en opérant comme nous le préconisons, sont-elles annulées par l'obligation où nous sommes d'effectuer parfois de grandes dilutions? Nous ne le pensons pas. Voyons, en effet, d'où peut provenir l'erreur apportée par les dilutions. Elle provient, de l'avis des auteurs, de la difficulté qu'il y a à répartir, d'une façon homogène, une partie de la suspension microbienne dans le liquide de dilution (eau distillée ou eau salée physiologique). Mais il est évident que cette difficulté ne provient pas de la dilution même, qu'elle préexiste à celle-ci et qu'elle est due à la répartition inégale des bactéries dans le liquide initial lui-même. La cause de l'erreur en question joue donc dès le début des manipulations. Elle joue même d'autant plus que la quantité d'émulsion initiale ensemencée est plus petite, ou que la numération des colonies porte sur une fraction plus petite de la totalité. Enfin, dans ces deux cas, elle se fait d'autant mieux sentir que la dilution est effectuée, non pas dans l'eau, mais directement dans le milieu nutritif liquéfié et refroidi, et déjà [fort visqueux. Pour atténuer autant que possible cette lourde source d'erreur, il importera donc, comme l'ont d'ailleurs noté divers auteurs, de procéder à une agitation de la suspension initiale afin de la rendre homogène. Si l'on admet que cette agitation assure une répartition homogène des germes dans la suspension initiale, rien ne s'oppose théoriquement à ce qu'une telle agitation produise le même effet dans une première dilution faite à partir de cette suspension, et aussi dans les dilutions ultérieures faites graduellement à partir de celle-ci. On peut donc admettre, *a priori*, qu'il est possible de réaliser des dilutions homogènes à partir d'une émulsion initiale, tout au moins pour les bactéries ne présentant pas entre elles une trop grande cohésion. La question serait plus difficile à résoudre par exemple pour les bacilles du groupe *subtilis*.

Il subsiste encore, contre cette technique des dilutions, une objection qui, bien que moins importante que la précédente, doit être mentionnée. En effectuant les dilutions dans l'eau distillée ou dans l'eau physiologique, on laisse, pendant un certain temps, les microbes en contact avec ces liquides, qui peuvent exercer sur eux une action nocive. Nous pensons que cette action, signalée par divers auteurs, parmi lesquels R. LEGROUX et G. ELIAVA [16], en 1921, DUTHOIT [8], en 1923, SHERMAN et ALBUS [27], en 1924, WINSLOW et BROOK [29], en 1927, semble pouvoir être négligée ici, étant donnée la faible durée de l'opération (*).

Quoi qu'il en soit, il nous fallait vérifier si les idées que nous avons

1. Dans un article récent, T. WOHLFEL [28] signale toute l'importance du liquide de suspension ou de dilution. Les solutions les moins nuisibles à la vitalité des germes seraient, d'après lui, des solutions de chlorhydrate d'ammoniaque, de nitrate de calcium, ou des solutions tamponnées de phosphates. Par ailleurs, l'auteur, d'accord avec nous, pense qu'il faut s'arrêter à un nombre maximum de colonies par plaques, qu'il fixe de 50 à 500 environ.

émises ci-dessus étaient justifiées, c'est-à-dire si le fait d'effectuer des dilutions n'était réellement pas un facteur d'erreur important. Ceci nous a fourni l'occasion de voir si nous retrouvions les résultats inattendus signalés par OTTO MUNTSCHE.

ESSAIS PERSONNELS

Nous avons institué une série d'expériences dans lesquelles nous avons recherché, de façons diverses, l'influence qu'exercent les dilutions sur les résultats fournis par la méthode des plaques, cette méthode étant appliquée soigneusement, dans des conditions aussi constantes que possible.

Désirant, pour la réalisation de ces expériences, éviter, dans la mesure du possible, les erreurs inhérentes à la méthode, et étrangères aux dilutions, nous avons effectué les essais préliminaires suivants :

Dans une première série d'essais, nous avons cherché si la simple agitation des suspensions microbiennes suffisait à assurer une *répartition homogène* des éléments microbiens, ou s'il y avait intérêt à effectuer l'agitation des suspensions et des diverses dilutions en présence de billes de verre.

Dans une deuxième série d'essais, nous avons recherché si l'agitation en présence de billes de verre ne risquait pas de détruire partiellement les germes, ou de nuire à leur développement ultérieur. Ceci nous a conduits à effectuer des essais avec *temps d'agitation variables*.

Ces essais préliminaires étant effectués, nous nous sommes placés dans les conditions considérées comme les plus favorables, et nous avons, au cours d'une troisième série d'essais, cherché si la méthode des plaques était susceptible de fournir des *résultats réguliers*. Une conclusion négative aurait définitivement condamné les essais ultérieurs.

Enfin, dans une quatrième série d'essais, ayant bien en main la technique et étant assurés de sa valeur réelle, nous avons procédé à l'examen de l'*influence, exercée par les dilutions*, sur les résultats des essais. Nous avons ainsi examiné successivement :

A. — L'influence de dilutions globales *semblables*, mais effectuées de façons différentes.

B. — L'influence de dilutions *variables* effectuées à partir d'une même suspension ; ceci, afin de voir si nous retrouvions les faits mentionnés par OTTO MUNTSCHE.

Ce sont ces diverses séries d'expériences que nous allons maintenant décrire.

TECHNIQUES GÉNÉRALES.

Pour réaliser ces essais, nous nous sommes adressés à trois *espèces microbiennes* différentes :

Le *Staphylocoque* (*S. aureus*).

Le *B. pyocyanique*.

Le *B. coli*.

Les souches utilisées étaient conservées en gélatine dans un endroit frais, puis réaccoutumées sur gélose, par repiquages journaliers sur ce milieu, quelques jours avant les essais. Pour les essais eux-mêmes, on utilisait des germes âgés de vingt-quatre heures et cultivés à + 37° C. sur bouillon gélosé.

Les suspensions microbiennes, destinées aux essais, et préparées à partir de ces germes, étaient effectuées avec le plus grand soin. Le liquide adopté pour émulsionner les germes était l'eau distillée stérile (pH voisin de 6,0). On sait, en effet, que ce liquide est moins nuisible pour les germes que le sérum physiologique. Les germes, prélevés sur la gélose inclinée, à l'aide d'un fil de platine suffisamment refroidi, étaient graduellement émulsionnés dans une petite goutte d'eau distillée stérile, par délayage sur la paroi interne de la fiole à émulsion. Puis, on entraînait peu à peu cette première émulsion dans le reste du liquide, en évitant tout agglutinat. Disons de suite que nos essais nous ont conduits à parfaire l'émulsion des germes par agitation en présence de billes de verre stériles.

La concentration en germes des suspensions initiales était telle que l'on obtint finalement, sur les boîtes de PÉTRI, un nombre moyen de colonies allant de 10 à 400 environ, nombre facile à compter en totalité sur une boîte de diamètre courant (10 cm). Des numérations préliminaires des suspensions microbiennes initiales, effectuées à l'aide de la méthode de WARCUP modifiée, permettaient de déterminer la quantité de germes à introduire dans ces suspensions initiales pour apporter finalement, dans la dilution servant à l'ensemencement, la concentration en germes convenable (*).

Lorsqu'il y avait lieu d'effectuer des dilutions de la suspension microbienne initiale, on procédait de la façon suivante : La suspension initiale était agitée à la main, d'une façon vive mais non brutale, en présence de billes de verre, pendant cinq minutes, en changeant fréquemment le sens de l'agitation, de façon à éviter les mouvements d'ensemble de la masse liquide. Puis on y prélevait, à l'aide d'une pipette jaugée stérile, 1 cm³ que l'on introduisait dans un récipient stérile contenant des billes de verre et la quantité d'eau nécessaire pour assurer la dilution voulue. Cette première dilution était elle-même diluée de la même façon, si besoin était, et ainsi de suite jusqu'à obtention de la dilution finale voulue. Les dilutions étaient donc toujours réalisées graduellement à partir de la dilution précédente.

1. En pratique, pour la numération des suspensions bactériennes de titre inconnu, il suffit d'effectuer un ensemencement préliminaire qui indiquera approximativement la dilution à atteindre pour se placer dans les conditions favorables.

Les *plaques de gélose* étaient toujours préparées en mélangeant 1 cm³ de ces suspensions microbiennes, plus ou moins diluées, à 13 cm³ de gélose nutritive, liquéfiée au bain-marie, et refroidie à + 45° C. La suspension microbienne était soigneusement répartie dans le milieu gélosé, et le mélange était coulé en boîte de PÉTRI. Pour chaque dilution finaleensemencée, on préparait simultanément 3 boîtes de PÉTRI. Les boîtes étaient ensuite abandonnées à la température du laboratoire jusqu'à ce que la gélose fut prise en masse, puis elles étaient portées, couvercle en dessous, à l'étuve à + 37° C., où on les laissait séjourner pendant huit jours. Les boîtes étaient alors retirées de l'étuve, et l'on procédait à la numération des colonies développées.

Cette *numération* était effectuée à l'œil nu, en s'aidant de la loupe lorsque l'existence de petites colonies incluses dans la gélose pouvait être mise en doute, ou lorsque deux colonies étaient confluentes, ce qui arrivait d'ailleurs rarement avec les concentrations microbiennes adoptées pour l'ensemencement.

La *totalité* des colonies développées sur chaque boîte était comptée. Pour faciliter la numération, on divisait, à l'aide d'un crayon à verre, le fond de la boîte en un certain nombre de portions, d'autant plus nombreuses que le nombre de colonies à compter était lui-même plus grand.

La concentration en germes pour chaque dilutionensemencée était calculée d'après la moyenne des résultats obtenus sur les 3 boîtes de PÉTRI préparées simultanément.

Appréciation des résultats.

Pour savoir, d'une façon indiscutable, quelle est, parmi les diverses valeurs obtenues comme concentrations d'une suspension microbienne, celle qui se rapproche le plus de la réalité, il faudrait évidemment que nous puissions connaître la concentration réelle de cette suspension, ce qui nous est impossible. Tout ce que nous pouvons faire, c'est de comparer chacun des trois chiffres obtenus dans un même essai à la moyenne de ces trois chiffres, et d'en tirer le pourcentage d'écart des divers résultats avec la dose moyenne obtenue. Or, ceci constitue plus un indice de régularité des résultats que de leur exactitude. En fait, nous sommes portés à croire que, parmi les diverses valeurs obtenues, ce sont les plus élevées qui se rapprochent le plus de la réalité.

Examinons, en effet, les causes d'erreur susceptibles de troubler l'exactitude de nos numérations, effectuées de la façon particulière indiquée plus haut.

Notre façon d'opérer nous évite, à coup sûr, l'erreur envisagée souvent par nos prédécesseurs, provenant d'un manque possible de milieu nutritif. Elle nous évite aussi les erreurs dues à des prélèvements trop petits, et à des fautes se glissant dans le dénombrement. Pourtant

d'autres causes d'erreur peuvent subsister. Laissons de côté le fait (déjà mis en évidence dans notre laboratoire), que certains microbes vivants, capables de se multiplier dans leur milieu originel liquide, peuvent ne pas donner de colonies sur milieux solidifiés, fait que nous n'avons pas à considérer ici, puisque la méthode « des plaques », elle-même, suppose et admet cet état de choses. La grave cause d'erreur qui peut nous menacer provient, évidemment, du fait que, même dans les suspensions préparées très soigneusement, les germes peuvent se présenter en amas plus ou moins gros et nombreux.

Nous verrons plus loin que cette source d'erreur peut être éliminée, au moins partiellement, grâce aux agitations efficaces, que nous effectuons en présence de billes de verre. Cette technique assure la dissociation des gros amas microbiens et évite les fortes différences du nombre des germes, dans les diverses fractions du milieu.

Si la dissociation des gros amas microbiens est facile à obtenir, il semble, par contre, beaucoup plus difficile de séparer individuellement les germes les uns des autres, et particulièrement ceux qui, nés d'un même individu microbien, n'ont pas eu, pour une raison ou une autre, le temps de se séparer.

Il subsiste donc, malgré tout, cette dernière source d'erreur : la possibilité qu'une seule colonie provienne du développement de plusieurs microbes, ce qui fournirait des résultats inférieurs aux valeurs réelles. C'est pourquoi nous sommes portés à croire que, parmi nos résultats, ce sont les chiffres les plus faibles qui s'éloignent le plus de la réalité. Quoi qu'il en soit, cette façon de voir étant tout à fait personnelle, nous donnerons toujours, au cours de cet exposé, les pourcentages d'écart des valeurs obtenues avec le chiffre moyen. Ceci permettra de juger, nous le répétons, sinon de l'exactitude des résultats, tout au moins de la régularité de la méthode.

(A suivre.)

J. RÉGNIER.

S. LAMBIN.

Sur le cacodylate de sodium.
Essais critiques
sur quelques réactions figurant au Codex de 1908.

Le cacodylate de sodium est décrit dans un certain nombre de Pharmacopées, entre autres :

Codex 1908; U. S. P., X; P. G., VI; Pharmacopée russe, VII; helvétique, IV; espagnole, VIII; italienne, V; Belge, IV...

L'examen des caractéristiques données par ces diverses Pharmacopées

pour le cacodylate de sodium nous a amené à étudier plus spécialement la question de la neutralité des solutions de ce produit ainsi que les méthodes indiquées pour la recherche du monométhylarsinate.

I. — RÉACTION DE LA SOLUTION AQUEUSE.

Les Pharmacopées suivantes : U. S. P., X; P. G., VI; Russe, VII; Belge, IV, exigent un produit dont la solution soit pratiquement neutre à la phénolphthaléine avec une tolérance d'acidité ou d'alcalinité vis-à-vis de cet indicateur.

Par exemple l'U. S. P. X. dit : « Pour une solution de 2 gr. de cacodylate de sodium + 50 cm³ d'eau, + 11 gouttes de phénolphthaléine, il faut au plus 0,3 cm³ HCl N/10 ou 1 cm³ de soude N/10 pour neutraliser la solution. La solution 1 dans 20 est alcaline au papier tournesol ».

Par contre, le Codex 1908, les Pharmacopées suisse IV; espagnole, VIII exigent un produit ayant plutôt une tendance acide. Exemple :

Le Codex 1908 dit : « La solution aqueuse est neutre au tournesol »; puis plus loin, à l'article « Essais » :

« Le soluté aqueux du cacodylate de sodium ne doit pas rougir la phénolphthaléine. »

Il y a donc contradiction entre la description du Codex 1908 et celle de l'U. S. P., X.

Nous avons cherché à éclaircir cette question en effectuant un certain nombre d'essais qui nous ont montré : 1° que pour un cacodylate de sodium déterminé, la réaction à la phénolphthaléine varie suivant la concentration de la solution cacodylate de sodium et la quantité de phénolphthaléine ajoutée; 2° que le cacodylate de sodium *chimiquement* neutre manifeste une réaction à tendance alcaline vis-à-vis de la phénolphthaléine.

1° INFLUENCE DE LA CONCENTRATION ET DE LA QUANTITÉ DE PHÉNOLPHTHALÉINE.

— Nous avons fait un certain nombre d'essais, en modifiant, soit la concentration du cacodylate de sodium, soit le nombre de gouttes de solution de phénolphthaléine ajoutées. Nous sommes partis pour cela d'un cacodylate de sodium qui, dissous à raison de 1 gr. dans 10 cm³ d'eau distillée et additionné d'une goutte de phénolphthaléine à 1 %, donnait une coloration à *peine* rose, comparable à celle d'une solution de MnO⁴K N/40.000 et que nous avons appelée « teinte neutre ».

Les solutions ont été faites avec une eau dont 10 cm³, + 1 goutte de phénolphthaléine, + 1 goutte de soude N/100 donnait la « teinte neutre ».

Les résultats consignés dans le tableau n° 1 ci-joint montrent bien comment varie la réaction des solutions de cacodylate de sodium en

fonction de la concentration d'une part, et du nombre de gouttes de phénolphthaléine ajoutées d'autre part. Exemple :

Réaction des liqueurs des différentes concentrations en présence de plus ou moins grandes quantités de phénolphthaléine.

| POIDS EN GRAMMES de cacodylate dans 10 cm ³ d'eau. | NOMBRE DE GOUTTES DE PHÉNOLPHTHALÉINE A 1 % (SOLUTION DU CODEx) | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|--|-----------|--|
| | I goutte | | II gouttes | | III gouttes | | IV gouttes | | V gouttes | |
| | Nombre de centimètres cubes de CHH N°100 ou de HONa N°100 pour obtenir la teinte neutre (MnO ⁴ K N/10.000) | | | | | | | | | |
| | CHH en cm ³ | HONa en cm ³ | CHH en cm ³ | HONa en cm ³ | CHH en cm ³ | CHH en cm ³ | CHH en cm ³ | | | |
| 0,4 | " | 0,125 | " | 0,05 | Teinte neutre. | 0,025 | 0,025 | | | |
| 0,25 | " | 0,1 | " | 0,05 | Teinte neutre. | 0,1 | 0,1 | | | |
| 0,5 | Teinte neutre. | | 0,07 | " | 0,15 | 0,2 | 0,2 | | | |
| 0,75 | " | " | 0,10 | " | 0,17 | 0,3 | 0,3 | | | |
| 1 | " | " | 0,02 | " | 0,3 | 0,37 | 0,4 | | | |
| 2 | 0,05 | " | 0,35 | " | 0,6 | 0,7 | 0,8 | | | |

Pour une solution de 1 gr. de cacodylate de sodium dans 10 cm³ et I goutte de phénolphthaléine, on obtient la teinte neutre.

Pour II gouttes de phénolphthaléine avec la même solution, la réaction paraît alcaline et l'on doit ajouter 0 cm³ 02 d'acide chlorhydrique N° 100 pour obtenir la teinte neutre.

L'alcalinité augmente aussi bien avec la concentration en cacodylate de sodium qu'avec la concentration en phénolphthaléine.

Ceci montre donc, tout d'abord, qu'il faut absolument bien spécifier les conditions de l'essai pour ne pas être induit en erreur. Le Codex 1908 est donc trop imprécis dans l'essai qu'il donne pour la réaction de la neutralité.

De plus, une *analyse quantitative* du cacodylate de sodium employé pour les essais ci-dessus (échantillon A) nous a donné :

As : 37,0 %, soit en (CH³)₂AsO²Na : 78,9 %;

Na : 10,96 %, soit en (CH³)₂AsO²Na : 76,2 %.

L'arsenic était donc en excès par rapport à Na, excès correspondant à environ 2,3 % d'acide cacodylique libre. Cependant la réaction de la solution aqueuse de ce produit était à la limite extrême de la tolérance du Codex, vis-à-vis de la phénolphthaléine.

2° RÉACTION VIS-A-VIS DE LA PHÉNOLPHTHALÉINE DU CACODYLATE DE SODIUM CHIMIQUEMENT NEUTRE. — Les essais suivants ont été effectués :

a) 6 gr. d'acide cacodylique pur séchés à 100° à poids constant et contenant alors 54,3 % d'arsenic (ce qui correspond à la teneur théorique) ont été neutralisés par la quantité de soude N/1 *exactement titrée*, soit 43 cm³ 5.

La solution amenée à 100 cm³ présente vis-à-vis de la phénolphthaléine une réaction alcaline.

b) 50 gr. de cacodylate de sodium donnant la teinte neutre à la phénolphthaléine et ayant servi aux essais précédents ont été dissous dans 50 cm³ d'alcool absolu et abandonnés à la cristallisation. Après douze heures, on a essoré et lavé les cristaux à l'éther pur à 66° et séché à l'air.

Ce produit (échantillon B) correspondait à la formule : $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}^2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Analyse : As % 33,19; Na % 40,79;
Calculé : As % 35,04; Na % 40,74.

La correspondance en As et Na est parfaite. Nous soulignons en passant que la teneur en eau de cristallisation correspond à 3 H₂O. alors que le Codex 1908 décrit le produit comme étant à 2,5 H₂O.

Le cacodylate de sodium ainsi obtenu, dissous à raison de 1 gr. dans 10 cm³ d'eau avec une goutte de phénolphthaléine à 1 % présente une réaction nettement alcaline; cette solution est cependant encore plutôt acide à la thymolphthaléine, le pH est donc compris entre 10 et 10,5.

La solution mère évaporée a laissé un résidu nettement acide à la phénolphthaléine.

Il semble donc bien démontré que le cacodylate de sodium pur a une réaction faiblement alcaline à la phénolphthaléine et que, par conséquent, pour obtenir un produit correspondant au Codex 1908, il est nécessaire de laisser un excès d'acide cacodylique libre. Nous avons vérifié que, lorsque cet excès est voisin de 3 %, le cacodylate est effectivement neutre au tournesol, et sa solution 1 dans 10 ne rougit pas la phénolphthaléine.

II. — RECHERCHE DU MONOMÉTHYLARSINATE

Cette impureté est recherchée :

a) D'après U. S. P., X; P. G. VI; Pharmacopée russe VII, et Pharmacopée espagnole, VIII, par le chlorure de calcium sur la solution 1/20.

Cet essai est peu sensible pour la recherche du monométhylarsinate et ne donne rien pour des teneurs inférieures à 1 %; nous n'en parlerons donc pas davantage.

b) D'après le Codex et la Pharmacopée suisse, IV, par le nitrate d'argent sur la solution neutre.

c) D'après le Codex encore et la Pharmacopée espagnole, VIII. par le chlorure mercurique.

Le texte du Codex est le suivant : « Le nitrate d'argent et le bichlorure de mercure ne doivent pas le précipiter » (méthylarsinate disodique).

La Pharmacopée espagnole VIII dit : « L'addition de solution (à 5 %) de HgCl^2 dans la solution aqueuse 1 dans 25 ne doit pas produire *plus qu'un faible trouble* ».

Or, ayant examiné un très grand nombre d'échantillons de cacodylate de sodium de provenances diverses, nous avons constaté que tous ceux dont la solution aqueuse, 1 dans 10, présentaient une réaction neutre, ou à peu près, vis-à-vis de la phénolphthaléine, précipitaient par addition de solution de bichlorure de mercure.

Cependant, la recherche du monométhylarsinate par d'autres méthodes, entre autres par le nitrate d'argent et surtout par la méthode de J. GOLSE (*Bulletin de la Société chimique de Bordeaux*, 1929, 2, p. 84), que nous décrivons d'ailleurs plus loin, nous a donné des résultats négatifs sur la plupart des échantillons examinés.

Les essais ont été effectués de la façon suivante :

1° ESSAI AU BICHLORURE DE MERCURE. — La solution de 1 gr. de cacodylate de sodium dans 10 cm^3 d'eau est additionnée de 1 cm^3 de solution de chlorure mercurique à 5 %.

On obtient un précipité d'abord blanc qui devient rouge brique. Nous avons laissé déposer, puis filtré et lavé ce précipité. Soumis à l'analyse, il s'est révélé être tout simplement un oxychlorure mercurique ne contenant pas trace d'arsenic et tout à fait analogue à celui qu'on obtient en précipitant le chlorure mercurique par un alcali (soude ou carbonate de sodium).

Le cacodylate de sodium ainsi obtenu dans les essais précédents, soit par neutralisation du cacodylate de sodium teinte neutre, soit par neutralisation de l'acide cacodylique par la soude titrée, précipite ainsi à l'essai au bichlorure de mercure.

Seuls les échantillons de cacodylate de sodium contenant un excès d'acide cacodylique libre ne donnent pas de précipité rouge dans ces conditions. Nous l'avons vérifié en effectuant des mélanges synthétiques de cacodylate de sodium avec de l'acide cacodylique pur.

1° Échantillon B. + 1 % d'acide cacodylique : fort précipité devenant rapidement rouge;

2° Échantillon B. + 3 % d'acide cacodylique : précipité blanc devenant lentement rougeâtre;

3° Échantillon B. + 5 % d'acide cacodylique : louche blanchâtre;

4° Échantillon B. + 10 % d'acide cacodylique : opalescence blanche;

5° Échantillon B. + 20 % d'acide cacodylique : opalescence infime.

Si dans l'essai n° 3 (avec 5 % d'acide cacodylique), on ajoute 10 milligr.

de méthylarsinate de sodium (soit 1 % par rapport au cacodylate), le louche obtenu n'est pas plus fort que sans méthylarsinate de sodium.

2° ESSAI AU NITRATE D'ARGENT. — A 20 cm³ de solution à 5 % de cacodylate de sodium, on ajoute 1 cm³ de solution de nitrate d'argent à 5 %. Nous avons observé dans certains échantillons examinés des précipités variables :

- a) Un précipité rouge indiquant la présence d'arsenic minéral;
- b) Un précipité blanc insoluble dans l'acide nitrique dilué indiquant la présence de chlorures;
- c) Un précipité blanc soluble dans l'acide nitrique dilué qui peut être dû à la présence de monométhylarsinate, mais aussi à la présence de carbonates. Dans ces conditions, la solution précipite par l'eau de baryte s'il s'agit de carbonates. Elle ne donne aucun précipité si l'on se trouve en présence de méthylarsinate d'argent; dans ce dernier cas, le précipité de méthylarsinate d'argent, souvent cristallisé, est assez facile à reconnaître.

Nous avons pu, en effectuant des mélanges synthétiques, retrouver assez facilement 0,3 % de monométhylarsinate dans le cacodylate de sodium. Il est nécessaire pour cela que le cacodylate contienne un léger excès d'acide libre (1 à 2 %).

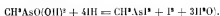
Nous avons obtenu en effet un trouble blanc jaunâtre avec certains échantillons, plutôt alcalins à la phénolphthaléine, tel que l'échantillon B. recristallisé dans l'alcool. Ce trouble ne se produit plus si l'on ajoute à cet échantillon 1 à 2 % d'acide cacodylique pur.

Nous faisons remarquer à ce propos que *tous les échantillons* de cacodylate précipitent par le nitrate d'argent à 5 % en excès; la quantité de nitrate d'argent nécessaire semble être fonction du pH du produit, et d'autant plus grande que le cacodylate de sodium contient plus d'acide cacodylique libre.

C'est ainsi que pour un produit répondant aux essais de neutralité du Codex et contenant 2 à 3 % d'acide cacodylique libre, il faut ajouter environ 20 cm³ de NO³Ag à 5 % avant d'obtenir un précipité. En l'absence d'acide cacodylique libre, la précipitation commence à partir de 1 cm³, d'où impossibilité de rechercher le monométhylarsinate par cette réaction.

3° RÉACTION DE GOLSE. — Aussi nous croyons qu'il est préférable de rechercher le monométhylarsinate par la réaction de GOLSE à l'acide iodhydrique.

L'acide méthylarsinique réagit immédiatement à froid sur HI (obtenu par SO²H⁺ concentré et IK) pour donner l'iodure de méthylarsine et de l'iode (réversible avec un excès d'eau).



L'acide cacodylique réagit très lentement à froid, plus rapidement à

chaud sur III obtenu de même; il se forme peu à peu de l'oxyde de cacodyle et de l'iode (réversible avec un excès d'eau).



Comparaison. — 1 gr. de cacodylate de sodium + 5 cm³ de SO⁴H² au 1/3, après dissolution ajouter II gouttes de IK à 10 % : aucun précipité après deux minutes.

1 gr. de méthylarsinate de sodium + 5 cm³ de SO⁴H² au 1/3, après dissolution ajouter II gouttes de IK à 10 %. Précipité immédiat.

Ce précipité est jaune, mais apparaît brunâtre à cause de l'iode mis en liberté.

Sensibilité. — Pour rechercher l'acide méthylarsinique dans le cacodylate de sodium opérer ainsi :

Agiter à froid jusqu'à dissolution, dans un tube à essai, 1 gr. de cacodylate avec 5 cm³ de SO⁴H² au 1/3 en volume, puis faire tomber à la surface du liquide II gouttes de IK à 10 % et mélanger prudemment en tapant des petits coups contre la paroi du tube :

| | | | |
|---------------------|------------|-------------------|---|
| 1 gr. de cacodylate | + 0 gr. 01 | de méthylarsinate | : Fort précipité jaune. |
| 1 gr. — | — | + 0 gr. 005 — | : Léger précipité jaune. |
| 1 gr. — | — | + 0 gr. 001 — | { Très léger précipité jaune bien net. |
| 1 gr. — | — | + 0 gr. — | { Rien ou infime colo- ration jaune. |

La sensibilité est de l'ordre de 0,1 %.

Le cacodylate de sodium qui a servi à nos essais ne donnait aucune réaction à l'acide iodhydrique et par conséquent était bien exempt de monométhylarsinate. La plupart des échantillons de provenances diverses que nous avons examinés donnaient également une réaction négative, bien que tous aient précipité par le chlorure mercurique.

CONCLUSIONS

1° Le cacodylate de sodium chimiquement neutre présente une réaction légèrement alcaline vis-à-vis de la phénolphthaléine. Il n'est donc pas conforme aux exigences du Codex 1908.

2° La recherche du monométhylarsinate à l'aide de la réaction au bichlorure de mercure est illusoire, car la réaction est positive pour tous les échantillons de cacodylate de sodium neutre et le précipité obtenu est dû à une précipitation d'oxychlorure mercurique, même en l'absence de toute trace de monométhylarsinate. Seule, une énorme proportion d'acide cacodylique libre peut retarder ou empêcher la précipitation.

3° La recherche du monométhylarsinate par le nitrate d'argent peut être gênée par d'autres impuretés que l'on pourrait d'ailleurs tolérer en petites quantités (chlorures, carbonates...). De plus, le cacodylate de

sodium *chimiquement* neutre (alcalin à la phénolphtaléine) précipite par NO^+Ag en excès.

4° La recherche du monométhylarsinate par l'acide iodhydrique en solution sulfurique est très facile et pourrait être avantageusement appliquée à l'essai du cacodylate de sodium Codex.

5° Pour qu'un cacodylate de sodium soit sensiblement conforme aux exigences du Codex 1908, il doit contenir une certaine quantité d'acide cacodylique libre (de l'ordre de 2 à 3 %) et, même alors, l'essai au bichlorure de mercure est encore positif.

FRANÇOIS MARTIN,

Chef du laboratoire de contrôle analytique
des Usines chimiques Rhône-Poulenc.

Influence de la composition chimique de l'air sur le développement des cultures de moisissures. (Cas de l'« *Aspergillus niger* ».)

Les agents chimiques désignés sous le nom d'antiseptiques, ayant une action sur le ralentissement ou l'arrêt de la vie des micro-organismes, ont fait l'objet de multiples recherches. Nombre d'auteurs se sont occupés de comparer leur valeur antiseptique tant au point de vue de leur pouvoir infertisant que de leur pouvoir microbicide.

On ne s'est pas borné à étudier l'action des antiseptiques en solution dans le terrain de culture; d'autres travaux se sont attachés à la détermination de l'action des antiseptiques à l'état de vapeurs. Mais, dans ce cas, les méthodes suivies par les bactériologues étaient loin de présenter la technique rigoureuse des essais ayant pour objet de déterminer le pouvoir antiseptique en solution. L'on conçoit facilement qu'il faille tenir compte de facteurs relatifs au terrain de culture d'une part (sa surface, son épaisseur, le volume d'air offert à l'antiseptique), de la nature de l'antiseptique, de sa rapidité de diffusion, de son mode d'introduction (doses massives ou faibles doses discontinues), d'autre part.

Notre travail a eu pour objet principal d'établir la comparaison entre l'action de vapeurs antiseptiques sur un terrain de culture et celle des mêmes doses d'antiseptiques dissoutes dans le milieu, étude comparative qui, à notre connaissance, n'a été qu'ébauchée.

Certains travaux ont montré que, dans certaines conditions, les micro-organismes subissent une action opposée à l'action antiseptique lorsque l'air ambiant renferme certaines substances volatiles jouant le rôle d'aliments gazeux. Là encore, il était utile de comparer l'action de ces substances répandues dans l'air avec celle des mêmes proportions

de corps introduits dans le terrain de culture. Nous avons mené cette étude parallèlement à celle des antiseptiques.

Sans être taxé d'exagération, l'on peut supposer qu'un grand nombre de phénomènes vitaux doivent être influencés par la composition de l'air qui renferme toujours, à des doses parfois infinitésimales, des substances gazeuses agissant tantôt comme agents de ralentissement des cultures, tantôt comme agents favorisant la multiplication des germes.

..

Etant donnée la complexité de cette étude, il fallait nous adresser à un cas concret et trouver un mode opératoire qui nous permit de traiter le sujet d'une façon précise.

Dans ce but, nous avons pris comme micro-organisme l'*Aspergillus niger* et le liquide de RAULIN comme milieu de culture. Les raisons qui ont guidé ce choix sont : la croissance facile de la Mucédinée dans la solution nutritive, sa sensibilité aux réactifs, l'abondance des récoltes et la sécurité que présentent, en vue d'expériences comparatives, les règles classiques de sa culture. Nous avons cherché à modifier la composition chimique de l'air dont l'*Aspergillus* a besoin pour vivre en l'additionnant soit de substances susceptibles de gêner ou empêcher son développement, soit de substances pouvant favoriser sa croissance. C'est en pesant les cultures formées et en comparant les résultats, que nous avons pu étudier l'influence de la composition chimique de l'air sur le développement de la moisissure.

MODE OPÉRATOIRE

Nous avons suivi autant que possible les règles classiques de culture en ne nous en écartant que dans la mesure où nos expériences nous obligèrent à le faire.

L'on utilise en général des cuvettes de porcelaine rectangulaires, peu profondes, placées non couvertes dans l'étuve. De tels récipients conviennent lorsqu'il ne s'agit que de modifier le milieu de culture. RAULIN indique simplement que « la pureté de l'air ne doit être troublée ni par les gaz des laboratoires ni par d'autres émanations, car les Mucédinées sont très sensibles à certaines influences délétères ».

Mais, dans le but que nous poursuivions, il nous fallut opérer dans des récipients clos, afin que le milieu reste en contact avec la substance introduite dans l'air ambiant.

Nous avons utilisé pour nos expériences des cristallisoirs en verre (contenance 2 à 300 cm³, diamètre 8 cm., profondeur 3 cm.), à bords rodés, pouvant être fermés au moyen de plaques de verre et des flacons d'une capacité d'un litre (diamètre : 10 à 12 cm.), à large ouverture, que l'on fermait au moyen de bouchons de liège.

L'on introduisait dans chacun des récipients une quantité déterminée du liquide de culture stérilisé (100 cm³ par exemple), l'on ensemençait avec une émulsion de spores d'*Aspergillus* dans l'eau distillée stérile.

L'antiseptique était ajouté à la dose convenable au milieu de culture, ou, si l'on étudiait l'action de ses vapeurs, réparti sur des tampons de coton hydrophile maintenus au moyen de fils à peu de distance de la surface du milieu (1 cm. environ).

L'on portait alors les vases à l'étuve à 35°; les cultures étaient recueillies au bout de temps variables, généralement deux à trois jours, mises à sécher et pesées après dessiccation.

Il est certain qu'en opérant ainsi, la plante ne pousse pas dans les conditions normales, mais, comme les résultats ont toujours été observés comparativement à des témoins placés dans les mêmes conditions, nos observations gardent leur valeur.

Notre travail a été divisé en deux parties, la première étant consacrée aux antiseptiques, la deuxième aux substances qui se sont montrées, dans certaines conditions, favorables à la croissance de la moisissure.

La majeure partie de nos essais sur les antiseptiques se rapporte au formol dont les propriétés ont été mises en lumière par les travaux de M. TRILLAT, de l'Institut Pasteur, qui nous a permis de mener à bien nos expériences, en nous aidant de ses conseils.

Nous avons étudié parallèlement l'action des vapeurs de chloroforme et de quelques huiles essentielles.

Parmi les autres substances, nous avons étudié l'action des vapeurs d'ammoniaque, de celles dégagées par la solution d'acétate d'ammoniaque du Codex et de quelques amines. Enfin, pour terminer, nous avons soumis des cultures d'*Aspergillus* aux vapeurs putrides dégagées par les cultures de l'un des micro-organismes de la décomposition organique, le bac. *prodigiosus*.

Voici les résultats de nos expériences.

Celles-ci sont trop nombreuses pour que nous puissions en reproduire les chiffres ici; on les trouvera, ainsi que les références bibliographiques, dans notre thèse (*).

PREMIÈRE PARTIE

1° INFLUENCE DU FORMOL ET DE SES VAPEURS SUR LA CROISSANCE DE L'« ASPERGILLUS NIGER ».

Dans les conditions où nous avons opéré :

a) Le formol exerce une action antiseptique très marquée sur le développement de la moisissure;

1. J. ROUSQUET, Influence de la composition chimique de l'air sur le développement des cultures de moisissures (cas de l'*Aspergillus niger*). Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Paris, 1933.

b) Cette action antiseptique, déjà sensible pour des concentrations en formol de 1 pour 15 à 20.000, est plus manifeste pour des concentrations plus fortes et nous pouvons affirmer que, lorsque la dose de formol dépasse 1 pour 5.000, l'*Aspergillus* ne pousse plus;

c) Dans la grande majorité des cas envisagés, si l'on compare les effets antiseptiques des solutions et des vapeurs de formol (distribuées aux mêmes doses dans le milieu de culture et dans l'air ambiant), ce dernier s'est montré sensiblement plus puissant.

Ceci est d'autant plus intéressant à constater que, dans le cas des essais faits dans des flacons, le volume d'air est près de dix fois supérieur à celui du milieu de culture, la dose de formol ajoutée restant la même. Il est en outre probable que les vapeurs de formol n'agissent pas en totalité, une partie devant se transformer sur le support en triméthylène.

2° INFLUENCE DES VAPEURS DE CHLOROFORME.

Il faut noter, dans l'ensemble, une légère diminution du poids des récoltes obtenues sous l'influence des vapeurs de chloroforme et, dans tous les cas, un retard dans la croissance des cultures, d'autant plus grand que la dose de chloroforme est plus grande, retard qui tend à se combler quand on prolonge la durée des essais.

3° VAPEURS D'ESSENCES AROMATIQUES

(CANNELLE DE CEYLAN, GIROFLE, THYM, AMANDES AMÈRES).

Les vapeurs des deux premières n'ont qu'un effet antiseptique faible, se traduisant par un retard qui peut atteindre deux jours, même avec des doses relativement faibles d'essence et par la difficulté qu'éprouvent les cultures à former leurs fructifications.

Au contraire, les essences de thym et d'amandes amères se sont montrées fortement antiseptiques, et il suffit de 11 gouttes (compte gouttes normal) de chacune d'entre elles pour empêcher toute culture.

4° APPLICATIONS DES PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES DES VAPEURS DE FORMOL.

A. Nous avons cherché à utiliser ces propriétés à la conservation de substances susceptibles de s'altérer sous les influences microbiennes.

a) Bouillon de viande :

Les faibles concentrations de solution de formol n'empêchent pas le développement du bacille *prodigiosus* dans le bouillon (1/50.000) ou ne font que le retarder (1/37.500). Le retard atteint trois jours pour la concentration de 1/18.000. A partir de 1/12.500, la solution de formol empêche toute culture pendant huit jours au moins.

Dans le cas des vapeurs de formol, les concentrations les plus faibles n'empêchent pas le départ des cultures; tout au plus marquent-elles une gêne décelée par un trouble moins accentué que celui des témoins. Avec 1/20.000, nous avons pu retarder de deux jours le développement des germes.

Pour les doses plus fortes, les résultats obtenus furent les mêmes qu'avec le formol en solution, et la dose de 1/12.500 suffit largement à assurer la stérilisation du bouillon.

Il est donc possible d'empêcher le développement des germes dans un bouillon en le soumettant simplement au contact d'une atmosphère renfermant des doses relativement faibles de vapeurs de formol.

b) *Lait* :

Nous avons cherché à conserver le lait par les vapeurs de formol et à déterminer l'ordre de grandeur des doses nécessaires.

Les résultats sont sensiblement les mêmes pour la solution et les vapeurs de formol. Pour les faibles concentrations (1/27.500 à 1/22.000) l'on peut retarder la fermentation de trois jours. Avec la concentration de 1/11.000, nous avons pu conserver du lait pendant des temps variables de quatre à sept jours. Enfin, pour les plus fortes concentrations (1/7.500 et au-dessus), le lait se conserve pendant douze jours au moins sans que son acidité augmente sensiblement.

B. POUVOIR DE PÉNÉTRATION DES VAPEURS DE FORMOL. — Nous avons voulu nous rendre compte du pouvoir antiseptique des vapeurs de formol en fixant de manière visible les progrès de leur pénétration au sein des milieux que l'on cherche à stériliser.

L'on connaît la propriété que possède la fuchsine acide de se colorer en bleu violet par le formol. En colorant un milieu solide (gélatine à 5 %) par la fuchsine acide et en le soumettant aux vapeurs de formol, l'on suit par le changement de coloration les progrès de leur pénétration.

Celle-ci, rapide au début, se ralentit par la suite, mais atteint une assez grande épaisseur.

Il est donc plausible de concevoir que dans un milieu liquide dont les particules sont en perpétuel mouvement, les vapeurs se propagent avec une vitesse infiniment plus grande et pénètrent plus profondément.

DEUXIÈME PARTIE

1° INFLUENCE DE L'AMMONIAQUE.

a) Les faibles concentrations (1/11.000 à 1/3.000) favorisent la croissance de l'*Aspergillus niger* et permettent d'obtenir des cultures de poids supérieurs à ceux des témoins;

b) Au-dessus d'une teneur de 1/3.000 en ammoniaque, la végétation

montre un ralentissement marqué, et lorsque la dose d'ammoniaque ajoutée dépasse 1/2.000, l'*Aspergillus* ne pousse plus;

c) La dose d'ammoniaque qui semble la plus favorable à la croissance est celle qui correspond à la concentration de 1/5.750.

d) Les effets favorisants ou empêchants de la solution d'ammoniaque et des mêmes doses agissant à l'état de vapeurs se sont montrés sensiblement identiques. Ceci n'a rien d'étonnant, étant donné la grande diffusibilité du gaz dans l'eau.

e) Une série d'expériences fut faite en utilisant un milieu de culture dans lequel nous avons supprimé toute source d'azote (sels ammoniacaux et nitrates). Bien que, dans ces conditions, les poids des récoltes fussent considérablement diminués, nous avons obtenu des résultats analogues.

Toutes ces expériences doivent être réglées par le pll du milieu et son pouvoir tampon vis-à-vis des doses d'ammoniaque ajoutées.

2° ACÉTATE D'AMMONIAQUE.

Les cultures furent faites sur le milieu privé d'azote dont nous venons de parler, en le soumettant aux vapeurs alcalines dégagées par le soluté officinal d'acétate d'ammoniaque.

Pour la plus faible dose ajoutée, nous avons constaté un accroissement sensible de la récolte qui atteint son maximum pour des doses comprises entre X et XX gouttes du soluté (compte-gouttes normal).

Quand la dose augmente encore, la récolte diminue, mais reste encore plus forte que pour les témoins.

Amines :

Nous nous sommes adressé à la triméthylamine, à la diméthylamine et à l'aniline.

La première, amine grasse, exerce une action comparable à celle de l'acétate d'ammoniaque.

La diméthylaniline, aux plus faibles doses, semble favoriser les cultures, mais devient rapidement antiseptique. Quant à l'aniline, loin de montrer un effet favorable, elle gêne nettement la croissance.

Vapeurs nitreuses :

En aucun cas, aussi faibles que fussent les traces de vapeurs nitreuses introduites dans les récipients, nous n'avons pu obtenir de trace de culture, même après plusieurs jours.

3° GAZ DE LA DÉCOMPOSITION ORGANIQUE.

Connaissant le fait, démontré expérimentalement, que les atmosphères chargées d'émanations putrides constituent un milieu favorable à la conservation et au développement des germes pathogènes (ceci étant dû

en partie à l'alcalinité du gaz), nous nous sommes demandé si l'on n'améliorerait pas le rendement des récoltes en soumettant des cultures d'*Aspergillus* au contact d'une atmosphère chargée de gaz putrides, comme ceux que dégagent les cultures de l'un des microorganismes de la décomposition organique, le *prodigiosus* (*Pseudomonas prodigiosa*).

Le milieu de culture était encore le liquide privé d'azote ; l'on prélevait des cultures récentes du bacille sur des boîtes de PÉTRI au moyen de tampons de coton que l'on suspendait au voisinage du liquideensemencé par la moisissure.

Nous avons obtenu de la sorte un accroissement sensible du poids des récoltes, pouvant atteindre 50 % et décelé la présence du gaz ammoniac parmi les gaz de la décomposition.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché, au cours de nos expériences, si la composition chimique de l'air avait une influence sur le développement des cultures de moisissures, en prenant pour exemple l'*Aspergillus niger*.

Nous avons pu, suivant les substances introduites dans l'air environnant les cultures, gêner et empêcher ou au contraire développer la croissance de l'*Aspergillus*. L'ensemble de nos expériences fait entrevoir l'influence que peuvent avoir les plus faibles variations de la composition chimique de l'air atmosphérique sur la marche de la végétation.

Connaissant le fait que des doses infimes d'émanations peuvent agir sur des microorganismes, phénomène qui est de l'ordre de grandeur et des doses et des microbes, ceci permet d'établir une analogie lointaine, mais bien admissible, avec ce qui se passe dans la nature.

JEAN BOUSQUET,

Docteur en Pharmacie,

Licencié ès Sciences,

Ex-interne des Hôpitaux,

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Émile Roux.

Avec la disparition d'ÉMILE ROUX, l'Institut PASTEUR perd son meilleur guide et la Science française est en deuil.

Parmi les collaborateurs de ce *Bulletin*, dont certains furent des amis, d'autres des élèves ou des admirateurs, plusieurs auraient pu revendiquer l'honneur de retracer la vie du grand homme, mais aucun n'aurait pu faire, avec autant d'amour, un éloge aussi concis et aussi probe que le professeur RENÉ LEGROUX, l'un de ses meilleurs collaborateurs, l'élève préféré, le confident de beaucoup de ses pensées intimes.

M. ROUX, — car on ne l'appelait jamais autrement, — était, lors d'une première présentation, d'un abord un peu froid, mais lorsqu'il avait deviné le travailleur derrière l'interlocuteur, ses réceptions étaient accueillantes et réconfortantes au plus haut point.

Ne travaillant plus personnellement, il s'intéressait à toutes recherches ayant rapport avec les sciences de la vie. Sa première demande, après l'échange des paroles de politesse, était : « Eh bien ! que faites-vous ? Que deviennent vos travaux sur tel sujet ? » Il suivait avec intérêt l'exposé qui lui était fait, donnait quelques indications précises, présentait quelques objections judicieuses, et si parfois le chercheur émettait des paroles de doute ou laissait percevoir des pensées de découragement, aussitôt des paroles réconfortantes se pressaient abondantes, « on ne devait pas abandonner le sujet entrepris, il fallait expérimenter ceci, revoir cela, les difficultés matérielles ne comptaient pas ; certes, ces recherches étaient ardues, mais le succès certain ». Ces paroles pleines d'ardeur, chez un homme âgé, ne manquaient jamais de stimuler le travailleur qui souvent partait, un peu honteux d'avoir douté de la Science, se demandant à quelle source ce vieillard puisait cet esprit si jeune et cette foi si ardente.

M. Roux était un chef qui ne découragea jamais un travailleur consciencieux et n'imposa jamais ses idées aux chercheurs. «

Le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, qu'il lisait avec grand intérêt, perd un de ses amis, et la Pharmacie française un de ses juges bienveillants. Grand ami de GUIGNARD, M. ROUX se plaisait à reconnaître l'excellence des études pharmaceutiques, la variété et l'étendue des

programmes, permettant à l'étudiant travailleur d'avoir un fond de connaissances très complet.

S'il n'avait acquis cette conviction par la fréquentation de bon nombre de maîtres et élèves de notre Faculté, il se fût fait certainement cette opinion autorisée en suivant de très près les études d'une de ses nièces, qui fut une des plus brillantes élèves de notre Faculté.

A. G.

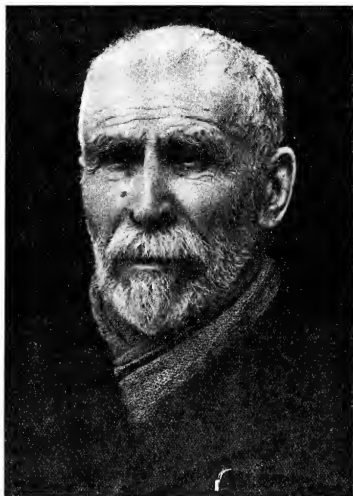
Il suffisait d'avoir vu M. ROUX quelques instants, de l'avoir écouté parler pour être conquis par lui. Sa tête fine, maigre, avec un nez mince aux ailes relevées attirait ; mais lorsque ses yeux nous fixaient, leur regard aigu transperçait et dans une discussion beaucoup d'entre nous en étaient désemparés. Physionomie unique d'un homme supérieurement organisé. A la fin d'un entretien on avait parfois le souvenir d'avoir été heurté par des idées de cristal étincelant et sonore.

..

M. ROUX avait gardé de son enfance le souvenir de sa sœur et de son beau-frère qui, non seulement l'avaient élevé, mais avaient guidé son esprit par des lectures choisies surtout parmi les grands écrivains français.

Il voulut faire sa médecine pour tirer de la profession le pain quotidien et une certaine liberté de pensée plutôt que par un goût particulier des sciences biologiques ; il avait hésité assez longtemps à suivre la carrière de son beau-frère, le professeur. C'est à Clermont-Ferrand qu'il fit sa première année de médecine, sans entrain, dans la platitude de la camaraderie d'amateurs provinciaux. Le professeur de physique du lycée vient un jour le trouver et lui dit : « ROUX, vous m'avez servi de préparateur l'an dernier pour les leçons ; voulez-vous rendre le même service à un de mes camarades de l'École normale qui vient à la Faculté des Sciences, M. DUCLAUX » ? Il accepte et comme il était adroit s'acquitte fort bien de la tâche de manipulateur. Arrive la leçon d'ouverture de DUCLAUX, ce fut une révélation ; le professeur avait résumé les découvertes de son maître PASTEUR. DUCLAUX était un charmeur qui faisait entrevoir à ses auditeurs l'immense portée de ces découvertes dans la science chimique aussi bien que médicale. Ce fut pour le jeune étudiant une année de joie, mais il lui fallut quitter Clermont pour entrer à l'École militaire du Val-de-Grâce ; c'était en effet pour lui la seule manière de poursuivre ses études médicales sans obérer les finances de sa famille. Là son caractère indépendant, personnel, ne put se plier à la double discipline du corps et de l'esprit ; il quitte le Val-de-Grâce après bien des hésitations et entre dans le service du professeur BÉHIER, à l'Hôtel-Dieu, où il est chargé de s'occuper de ce qui était appelé à cette époque

le laboratoire de la clinique : il y végéta de longs mois, y passant toutes ses journées, utilisant parfois les lapins du service pour essayer de renouveler les expériences que DUCLAUX lui avait apprises, ce qui n'allait



ÉMILE ROUX

17 décembre 1853-3 novembre 1933.

pas sans danger. Un jour, DUCLAUX arrive à Paris faire, à la Sorbonne, une série de leçons sur les fermentations, il lui faut un aide. A cette époque, qui, hors les deux agrégés du laboratoire de PASTEUR, pourrait

l'aider ? Il pense au jeune ROUX qu'il sait être à Paris, le retrouve et le charge de lui préparer à l'Hôtel-Dieu les cultures des levures, de faire les préparations nécessaires à son enseignement ; et, dans un grand panier d'osier, l'aide bénévole emportait, le soir, de l'Hôtel-Dieu à la Sorbonne, les illustrations du cours. Cette année-là, 1877, M. PASTEUR avait entrepris l'étude des maladies microbiennes des animaux, et entrevoyait la nécessité d'expérimenter les maladies contagieuses humaines ; il demande à son élève DUCLAUX s'il pouvait lui indiquer un jeune médecin qui consentirait à venir l'aider. DUCLAUX pense à ÉMILE ROUX, le présente à PASTEUR qui l'accepte, et en janvier 1878 le laboratoire de la rue d'Ulm compte un préparateur de plus.

* . *

Les premiers jours de travail le désillusionnent profondément, on l'occupait à des besognes sans intérêt : il préparait des tares pour la balance de précision du laboratoire, il en fit des dizaines et des dizaines, il en remplit un tiroir et quand celui-ci fut plein, CHAMBERLAND lui dit : « Continuez, le patron veut toujours en avoir une réserve ». Rageur, car il était d'un caractère emporté, ÉMILE ROUX vide le tiroir dans la caisse à papiers et... recommence les pesées.

Mais PASTEUR avait besoin de tout son monde, rapidement il voit tout ce qu'il peut demander à ce jeune homme au visage osseux, au timbre de voix assourdi, à l'élocution nette, et dont la tournure d'esprit est d'une implacable logique.

La maladie charbonneuse des moutons exerçait de considérables ravages dans tous les pays, notamment près de Paris, dans les riches plaines de la Beauce. On connaissait déjà son origine microbienne que PASTEUR venait de démontrer victorieusement ; au laboratoire on étudiait aussi une autre maladie éminemment contagieuse sévissant, celle-ci, sur les volailles. Les cultures des deux microbes étaient entretenues et expérimentées journellement par PASTEUR. ÉMILE ROUX est rapidement mis au courant et devient, après quelques mois, avec CHAMBERLAND, avec THUILLIER, l'aide indispensable de son maître. Avec la précision de son esprit, la volonté tenace de son caractère, la connaissance des maladies humaines qu'il possède, une direction nouvelle des études peut être entreprise par PASTEUR.

De cette étroite collaboration du maître de génie, du jeune disciple enthousiaste, des élèves déjà dressés qu'étaient CHAMBERLAND et THUILLIER, va naître une des plus belles découvertes de PASTEUR, la dernière série de ses travaux, celle que l'on appelle des *virus-vaccins*. Les cultures des microbes pathogènes étaient indéfiniment capables de reproduire la maladie lorsqu'elles étaient inoculées aux animaux sains. Or, PASTEUR avait souvent relu ce que l'on savait sur la vaccine de JENNER, maladie

bénigne qui, après elle, laissait l'immunité contre la redoutable maladie qu'était la variole. Comment pourrait-il, lui, asservir les microbes virulents pour les rendre inoffensifs? Une erreur de son jeune préparateur fut l'étincelle qui permit d'atteindre ce but : une culture vieillie dans certaines conditions, mais vivante, peut ne plus être capable d'engendrer la maladie que la culture jeune provoque, et l'animal qui a été inoculé à plusieurs reprises par la culture atténuée, résiste à la culture virulente. PASTEUR établit alors les règles expérimentales de l'atténuation des cultures comme celles de leur retour à la virulence ; il put faire avec CHAMBERLAND et ÉMILE ROUX une gamme de virus-vaccins dont l'efficacité fut parfaite ; on put dire à cette époque que, grâce aux vaccinations pastoriennes, la France récupérait par son cheptel des dizaines de millions chaque année. Découverte merveilleuse où le génie de PASTEUR fut complété par le clair esprit d'ÉMILE ROUX, l'esprit pratique de CHAMBERLAND.

Le dernier éclair jeté par PASTEUR dans la science, fut à l'occasion de ses études sur la rage. La vaccination contre cette maladie, presque toujours mortelle chez l'homme, fut pour une part l'œuvre du collaborateur de PASTEUR, et si la publication du premier résultat obtenu sur l'homme ne porte pas la signature d'ÉMILE ROUX, c'est à la suite d'un dissentiment passager entre le maître et l'élève, où ce dernier n'avait peut-être pas tous les torts : il trouvait prudent d'attendre plusieurs mois pour être assuré du résultat d'une telle importance ; mais PASTEUR, emporté par son sûr génie, avait répondu : « Vous êtes jeune, vous pouvez attendre, moi je ne le puis pas ». Et la note sur la prévention de la rage après morsure fut présentée seulement par PASTEUR, mais les communications suivantes ont marqué la continuité de la collaboration des deux savants.

Le Maître de M. ROUX avait démontré le rôle des microbes dans l'industrie des fermentations, dans la désintégration de la matière à la surface du globe, dans les infections de l'homme et des animaux, mais par quel procédé les microbes agissaient-ils, comment altéraient-ils les cellules vivantes au point d'entraîner la mort des organismes? C'était un problème qui depuis longtemps faisait l'objet des conversations entre PASTEUR et ses élèves.

M. ROUX, d'abord avec CHAMBERLAND, montre qu'il est possible d'obtenir la vaccination contre certaines infections par des substances solubles, par des substances chimiques, issues du corps des microbes.

L'éclatante démonstration du mode d'action de certains microbes fut faite par M. ROUX en collaboration avec YERSIN, lorsqu'ils eurent démontré que le bacille de la diphtérie exerce ses ravages non par sa masse elle-même, mais par l'élaboration d'une substance chimique, une toxine, aussi bien dans le corps humain que dans les tubes de culture au laboratoire.

Les toxines bactériennes furent admirablement définies par eux; ce sont des substances solubles qui agissent comme des diastases, capables par conséquent d'actions considérables à très petites doses, qui sont comparables aux venins des animaux, ou aux alcaloïdes végétaux. — On conçoit la révolution que cette découverte entraînait dans la connaissance du travail des microbes; à peine PASTEUR venait-il d'établir le rôle des infiniment petits dans la maladie, que son élève démontrait leur manière d'agir dans la nature. Le travail du laboratoire de PASTEUR continuait donc dans la voie qu'il avait tracée, et l'on disait à ce moment parmi les jeunes élèves de l'École normale : une grande découverte vient encore d'être faite chez PASTEUR; — c'était celle de M. ROUX.

La France entière venait, dans un hommage à PASTEUR, de pourvoir à l'établissement d'une maison où le travail pourrait être continué, on commençait à construire l'Institut PASTEUR. M. ROUX en fut le grand architecte; tout son temps et celui de YERSIN, furent consacrés à l'organisation du nouvel Institut. Ensuite ce fut l'ouverture du cours de microbiologie que seul M. ROUX professa; deux séries de cours dans une année n'étaient pas suffisantes pour les jeunes médecins français ou étrangers qui voulaient connaître la nouvelle science pastoriennne. Années utilement remplies mais pendant lesquelles les recherches étaient délaissées.

Un jour METCHNIKOFF, alors travailleur de l'Institut PASTEUR, au cours d'un voyage en Allemagne, écrit à M. ROUX que lors d'une visite à BEHRING, à Fribourg, ce savant lui a fait part d'expériences faites au moyen de la toxine diphtérique, expériences semblables à celles que M. ROUX, avec YERSIN, avait jadis commencées puis abandonnées à cause du travail de l'Institut PASTEUR. J'ai lu cette lettre il y a plus de vingt ans.

Un sursaut de travail pousse M. ROUX, YERSIN à cette époque était en en Indochine; il reprend ses anciennes expériences, contrôle celles de BEHRING, les reconnaît exactes : si, par petites doses non mortelles, on inocule à un animal la toxine, cet animal après quelque temps est immunisé contre les doses mortelles comme ROUX et CHAMBERLAND l'avaient montré; mais BEHRING se rend compte que l'animal immunisé possède un sérum capable de neutraliser la toxine; ce sérum renferme, dit-il, de l'antitoxine. Et ce sérum injecté à un animal sain le met à l'abri de la maladie toxique. Les essais de BEHRING et KITASATO sur le tétanos, de BEHRING et EHRLICH sur la diphtérie, montrent tout ce que l'on peut attendre en thérapeutique humaine de l'emploi des sérums antitoxiques; mais ces essais étaient restés limités.

C'est alors que successivement avec VAILLARD pour la sérumthérapie, comme on disait alors, antitétanique, puis avec L. MARTIN pour l'anti-diphtérique, M. ROUX donne les techniques de préparation de bonnes toxines capables d'obtenir de meilleures antitoxines. Et il conclut ces trois années de recherches par la retentissante communication du

Congrès de Budapest, en 1894, où il apporte, en son nom et au nom de MARTIN et CHAILLOU, la guérison de 300 enfants diphtériques par la sérothérapie. Le sérum de ROUX a sauvé tant de vies humaines que la reconnaissance mondiale lui a été acquise.

Il fallut créer un véritable Institut pour l'obtention du sérum thérapeutique, M. ROUX l'établit près de Paris, à Garches; cette maison fut et est restée le modèle des Instituts sérothérapiques du monde.

..

La connaissance profonde qu'avait M. ROUX des microbes, des maladies contagieuses, le groupement pastorien qu'il dirigeait et représentait, firent que l'on recherchait partout son avis autorisé. Il fut le véritable créateur de l'hygiène moderne en France; aucun service public, aucune collectivité qui ne s'adressât à lui dans les cas difficiles. Toutes les commissions d'hygiène l'avaient comme président ou membre influent et s'il fallait prendre une décision, il parlait le dernier pour résumer ce qui avait été dit, le faisant avec simplicité, clarté, entraînant presque toujours l'avis de tous. Lorsqu'un membre des services officiels, à quelque branche qu'il appartint, parlait à M. ROUX, c'était « Monsieur le Président », car il avait toujours présidé une Commission ou un Conseil dans tous les rouages publics.

S'il était ailleurs le Président, pour nous, à l'Institut PASTEUR, il était le Patron — M. ROUX —; l'étranger à l'Institut seul reconnaissait sa célébrité en disant ROUX.

Dans ce grand Institut, tous les jours agrandi, essaimé dans nos colonies, il écoutait chacun, chimiste, médecin, naturaliste, physicien ou explorateur, non seulement apte à tout comprendre, mais pour tous il était de bon conseil, touchant de suite le point sensible de la communication qui lui était faite pour louer ou... critiquer.

L'Institut PASTEUR a perdu son guide, son étoile, la vie s'y trouve suspendue, comment va-t-elle reprendre? Quelle sera la main capable aujourd'hui de grouper les travailleurs pour continuer cette force d'ascension qui depuis PASTEUR n'a jamais cessé?

Sous un abord froid, M. ROUX était sensible et bon. Si l'un de nous ou de nos proches souffrait, il ne cessait de penser à calmer sa souffrance. Quelques-uns des hommes qu'il avait conquis l'aimaient ardemment, ils étaient jaloux de ses autres affections comme lui, du reste, leur demandait une affection unique sans partage. Il se sentait le Chef à qui parfois on devait tout sacrifier.

RENÉ LEGROUX,

Professeur à l'Institut PASTEUR.

REVUE DE PHYTOTHÉRAPIE

Les vieilles panacées : l'alchémille (« *Alchemilla vulgaris* » L.)

Les fervents des spectacles auxquels ont collaboré les œuvres de la Nature et celles de l'homme, me sauront gré de les engager à ne point se laisser aller aux douceurs du sommeil, lorsque le train qui les emmène de Paris à Dieppe aura quitté la station de Chaumont-en-Vexin : je leur éviterai ainsi le regret d'être passés, sans l'admirer, devant le domaine de Bertichères qui, à quelque deux kilomètres de là, dresse, au milieu d'un site idyllique, l'antique tour de son château dont l'harmonieux édifice, habilement restauré par les soins de M. LOUIS FOUCHER, l'industriel connu de tous les Parisiens, se reflète, encadré d'arbres séculaires, dans le clair miroir d'une vaste pièce d'eau alimentée par le trop plein d'une minuscule rivière portant le nom poétique de Troène. Pour peu qu'ils aient reçu du ciel l'amour de la botanique, leur admiration ne connaîtra plus de bornes lorsque je leur aurai rappelé que c'est, aux environs de Paris, le seul lieu où croisse l'alchémille : sans doute y est-elle aussi peu abondante qu'il y a près d'un siècle, à l'époque où GRAVES signalait sa présence « dans la garenne de Bertichères (1) » : sa rareté est un motif de plus pour que cette garenne leur apparaisse comme la plus concupiscible des terres promises.

L'alchémille est, en effet, un des végétaux les plus propres à attirer l'attention des phytologistes, des historiens, des pharmacologistes et des médecins. Les premiers, si blasés soient-ils par leurs rapports quotidiens avec le règne végétal, ne peuvent rester indifférents au charme de ses tiges longues et flexibles terminées par des bouquets de petites fleurs d'un vert glauque et garnies de feuilles arrondies, plicaturées, partagées en 8 lobes délicatement frangés sur leurs bords : ces feuilles, lorsqu'on les étale, peuvent être comparées, suivant les facultés imaginatives de l'observateur, à un éventail, à une étoile, à un mantelet comme en portaient nos aïeules, à la patte armée de griffes d'un félin : d'où les surnoms de *Stellaria*, de manteau de dame (*lady mantle*), de pied-de-lion (*pes leonis*, *leontopodon*) qu'on a donnés à la plante. Les érudits ne peuvent oublier qu'elle doit son vocable d'alchémille ou d'alchimille aux merveilleuses vertus que lui attribuaient les occultistes. C'est elle qu'on

1. GRAVES. *Catalogue des plantes observées dans l'étendue du département de l'Oise*, 1857.

trouve, dans Hermès Trismégiste, désignée sous le nom d'*Amphotab* et correspondant à la forme d'un homme debout, les pieds joints, tenant dans ses mains un sceptre, avec un pileus sur la tête : ce personnage préside à la pathologie du nombril : aussi fera-t-on bien d'en porter l'effigie sur une gemme, en prenant la simple précaution « de ne manger ni de ventre de poulain, ni de chair d'ours (!). »

Ce que les alchimistes appréciaient le plus dans l'herbe mystérieuse, c'était la rosée qu'à l'aube naissante on recueille sur ses feuilles et dont ils ne doutaient pas qu'on pût se servir pour parfaire le grand œuvre, pour transmuier en or les mélanges les plus hétéroclites. Le poète CELER CLENHIR a consacré à ces pratiques les deux sonnets suivants qui feront partie d'un recueil intitulé « *Similitudes et contrastes* » et dont il a bien voulu m'autoriser à offrir la primeur aux lecteurs de ce *Bulletin*.

I. — L'ATHANOR.

A MARGUERITE FOUCHER.

Sur l'Athanor que coiffe une hotte enfumée,
En un vaste matras dont le f-u, jour et nuit,
Lèche la panse obèse, une mixture cuit
Et danse en écumant sa ronde échevelée.

Patiemment les mains du Mire l'ont formée
De redoutables suc : le Baaras qui luit
Au crépuscule et dont la racine s'enfuit
En hurlant, le strychnon et la macabre usnée,

La chélioïne aux pleurs d'ocre, l'hyoscyame
Qui fait rire et pleurer, le fiel noir d'une femme
Morte en péché mortel, la bave d'un crapaud

Et, pour parachèver la liqueur infernale,
Le sexe tout grouillant de vers de l'enfant mâle
D'un prêtre qui souilla la Maison du Très-Haut.

II. — L'ALCHÉMILLE.

Enfoui de longs mois sous un tiède fumier,
Ce magma s'est couvert de blêmes moisissures,
Voie mol et fétide où flottent des ordures.
Mais, petit à petit, la chaleur du brasier

Nourri de tisons d'if et de genévrier,
Volatilisant les molécules impures,
A mué le chaos des immondes saburres
En un cristal où l'on voit des points d'or briller...

1. J. B. L. BÉJOTTS. Le livre sacré d'Hermès Trismégiste et ses trente-six herbes magiques. Thèse de pharmacie de Bordeaux, 1914.

Et le Mire n'a plus, se prosternant vers l'est,
Qu'à recueillir, à l'aube, un pleur de la rosée
Que, sous un ciel de juin, la nuit a déposée

Sur l'alchémille, pour parfaire son arcane,
En redisant trois fois sur la liqueur diaphane :

« Et le Verbe s'est fait chair, CARO FACTUM EST. »

Il est difficile de préciser à quelle époque l'alchémille prit place dans la pharmacopée galénique. Divers auteurs l'ont identifiée avec le *Catanançé* (Κατανάγκη) de DIOSCORIDE qui, par la dessiccation, se recroqueville comme la patte d'un milan mort et dont les femmes de Thessalie usaient couramment pour se faire aimer (¹). Mais P. A. MATTHIOLE estime judicieusement qu'il n'existe aucun rapport entre les deux plantes et avoue sa complète ignorance au sujet du *Catanançé* qu'il n'a jamais rencontré en Italie : « Et par ainsi, ajoute-t-il, laissons-le aux dames de Thessalie : car nos gens sont assez adonnez et enclins à l'amour sans leur donner coups d'esperrons ». Ce n'est qu'au Moyen-âge qu'on trouve l'alchémille mentionnée d'une façon certaine : voici, d'après l'*Arbolayre*, à quelle indication elle peut répondre : « Pour un homme qui est pris et tellement qu'il ne peut hanter sa femme quand il est marié, il cueille cette herbe, celle qui a sept branches et la cueille en decours de la lune et la cuye en eue et en celle eue lave tout son corps et hors de sa maison devant son huys. » Plus merveilleux encore étaient ses effets sur l'organisme féminin : « Son eau distillée, dit A. MIZAULD, lorsqu'on la fait boire ou qu'on l'applique sur la vulve, arrête d'une façon admirable les écoulements blancs des femmes : c'est au point que son usage prolongé, en injection, fait qu'il devient presque impossible de distinguer celles qui sont déflorées de celles qui ne le sont pas, *adeo ut corruptæ ab incorruptis vix dignosci possint*. Le résultat est plus remarquable encore si elles utilisent sa décoction en bains de siège, comme me l'a rapporté quelqu'un qui disait en avoir fait l'expérience (²) ».

MATTHIOLE fait également l'éloge de l'alchémille qui « prinse en breuvage est fort bonne aux playes des parties nobles et intérieures du corps et aux ulcères caverneux, soude les playes, est singulière aux rompures et descentes des boyaulx ». Comme A. MIZAULD, il lui attribue une action extraordinaire sur l'appareil génital de la femme : « Une cuillerée de sa poudre prinse en vin ou en un bouillon quinze ou vingt jours durant est singulière aux femmes qui, pour avoir la matrice trop humide et coulante, ne peuvent retenir la semence et par ce moyen sont privées d'avoir enfans. Son eau, bue ou séringuée es lieux naturels des femmes, arrête miraculeusement leurs fluxions blanches. Que si elles continuent

1. DIOSCORIDE. *De Materia medica libri VI*. Lib. IV. Cap. CXXXIV.

2. ANTOINE MIZAULD. *Le jardin médicinal*, 1578.

de s'en seringuer, elles se resserreront tellement qu'il seroit bien difficile de cognoistre si une femme est pucelle ou non, tant seront estroitz ses petit cas (*). »

Le poète botaniste italien CASTORE DURANTE signale une autre propriété de la plante qui, de nos jours, lui vaudrait une place d'honneur dans les « instituts de beauté » : « Plongez, dit-il, un morceau de toile dans son eau distillée et appliquez-la sur les seins : cela les fera se rétracter de telle sorte qu'ils deviendront ronds et fermes, *le fà ritirare in modo che diventario ritonde et dure* (*) ». »

D'autres états pathologiques que ceux qui exercent leurs sévices sur les facultés viriles ou sur l'esthétique féminine bénéficiaient de même de son astringence. CHABRÉUS en fait le remède le plus efficace des érosions de l'intestin, surtout chez les enfants (*). GEOFFROY la classe parmi les vulnéraires astringents et la considère comme très utile « dans le crachement de sang, l'ulcère des poumons, le pissement de sang et le diabète ». Bouillie dans du vin ou donnée en poudre à la dose d'une drachme, elle guérit les hernies (*) : elle est recommandée par BOERHAAVE dans la dysenterie et dans la phthisie (*), par DOM NICOLAS ALEXANDRE « pour consolider, pour astreindre », pour déterger et pour incrasser le sang (*). A. MURRAY rapporte qu'en 1754, dans une épidémie qui sévissait en Suède et qui se traduisait par des contractures des extrémités, sa teinture et son extrait rendirent quelques services, du moins dans les cas légers (*). Par contre, un auteur de la fin du XVIII^e siècle, GILBERT, émettait de sages réserves sur sa valeur pharmacodynamique : « Le pied-de-lion, dit-il, regardé comme astringent, a été prescrit dans les diarrhées, les pertes blanches et même dans les maladies convulsives ; mais son principe astringent étant à peine sensible, on peut aisément en conclure que ces vertus sont hasardées. Nous l'avons souvent ordonné dans de semblables maladies sans en avoir observé aucun effet salutaire. La décoction, comme vulnéraire, peut être aussi soumise à un doute raisonnable, surtout pour ceux qui savent que les plaies, chez les gens sains, sont guéries chaque fois par les seules ressources du principe vital qui sait, sans nos vulnéraires, remplir les plaies, procurer la cicatrice (*). » Bien que le sceptique CHAUMETON lui même fût d'avis qu'on ne pouvait refuser à l'alchemille « la propriété astringente

1. P. A. MATTHIOLE. *Commentaires sur Dioscoride*, traduction A. DU PINET, Liv. IV, Ch. CXXXIV, 1560.

2. C. DURANTE. *Herbario nuovo*, 1636.

3. D. CHABRÉUS. *Stirpium sciagraphia*, 1666.

4. GEOFFROY. *Traité de la matière médicale*, 1743.

5. H. BOERHAAVE. *Historia plantarum quæ in horto academico Lugduni Batavorum crescunt*, 1727.

6. N. ALEXANDRE. *Dictionnaire botanique et pharmaceutique*, 1768.

7. A. MURRAY. *Apparatus medicaminum*, 1792, 3.

8. GILBERT. *Démonstrations élémentaires de botanique*, 1787.

et vulnérable que souvent elle paraît avoir justifiée dans certains cas d'ulcères internes, de leucorrhées et autres flux chroniques (¹) », la postérité ratifia les conclusions de GILBERT et relégua la plante parmi les traditions les plus inconsistantes de la médecine d'antan. Nous allons voir pour quelles raisons il n'est pas inopportun de protester contre un tel ostracisme.

Sans doute n'est-ce pas au nom de la chimie qu'on peut tenter victorieusement de réhabiliter l'alchémille : la seule analyse dont elle ait été l'objet n'a eu d'autre résultat que d'y établir la présence d'une matière sucrée. Dans des recherches sur les glucides hydrolysables par l'invertine de quelques espèces indigènes, M. CH. BEGUIN a démontré que l'extrait d'alchémille est fortement dextrogyre et réducteur (1,396 % en glucose) : l'invertine y dédouble un holoside qui doit être le saccharose, puisque l'indice (610) est presque identique à celui de ce sucre (603) : la plante renferme, par conséquent, 1,023 % de sucre de canne (²). Par contre, l'émulsine n'y révèle l'existence d'aucun glucoside. Son action pharmacodynamique paraît donc dévolue au tanin qu'elle contient et qui doit être identique à la substance appartenant au groupe des tanins protocatéchiques isolée en 1923 par M. HANS VOGEL dans une espèce très voisine, l'*Alchemilla alpina* L. (³). Différents essais cliniques m'ont prouvé que cette action peut être avantageusement mise à profit dans les cas justiciables de la médication tonique et hémostyptique. Ayant eu, pendant la guerre, l'occasion de me procurer un extrait fluide provenant de la plante récoltée à Murols (Puy-de-Dôme) où elle abonde, je l'ai utilisé, à la dose de 3 gr. par jour, chez des malades atteints d'entérite dysentérique : j'ai obtenu ainsi une diminution rapide de l'hypercrinie intestinale avec sédation des spasmes et du tonisme. Le même traitement m'a fourni des succès dans la cure des règles profuses et de la leucorrhée survenant dans l'intervalle des périodes menstruelles ou ayant pour cause l'irritation locale produite par un fibrome utérin. Mais c'est surtout en applications locales qu'il est appelé à être, pour les gynécologues, un bon adjuvant. Sans entraîner de réactions inflammatoires, des injections d'une décoction à 100 %/∞ ou d'eau bouillie chaude additionnée par litre d'une cuillerée à soupe d'extrait fluide, se montrent très efficaces pour réduire les métrorragies, notamment celles auxquelles donnent lieu, chez les cholémiques et chez les hémophiles, les périodes cataméniales. Une autre indication est le prurit vulvaire. J'ai vu une de nos sages-femmes les plus compétentes, M^{lle} RENÉE LESIEUX, qui dirige le service obstétrical de l'Hôpital

1. CHAUMETON. *Flora médicale*, 1884.

2. CHARLES BEGUIN. Recherche biochimique des glucides dans quelques plantes du Jura neuchâtelois. *Pharm. Acta Helvetica*, 31 octobre 1931.

3. *Monatsh.*, 1923, 44, p. 19-28.

Hahnemann, procurer un soulagement aussi rapide que complet à deux malades, âgées l'une de soixante-dix, l'autre de cinquante ans, qui souffraient cruellement de cette affection, si rebelle et si pénible, en leur conseillant des applications, *loco dolenti*, de la crème suivante dont j'ai déjà publié la formule :

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Extrait fluide d'alchémille | 2 gr. |
| Hydrolat de rose | 18 gr. |
| Lanoline | 40 gr. |
| Vaseline | 20 gr. |

formule que j'ai également utilisée avec succès dans diverses manifestations prurigineuses génitales ou extra-génitales. Lorsque le prurit se complique d'eczéma, on remplacera cette crème par une pâte ainsi composée :

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Extrait fluide d'alchémille | 5 gr. |
| Oxyde de zinc | 10 gr. |
| Lanoline | 40 gr. |
| Vaseline | 15 gr. (1) |

Si accessoires soient-ils, ces états de service offrent assez d'intérêt pour qu'en leur faveur nous pardonnions à l'alchémille de ne pouvoir ni transmuter en or les mixtures les moins ragoûtantes, ni faire renaître les signes anatomiques d'une pureté pas-sée à l'état d'honorariat et pour que nous lui rendions un peu du crédit dont l'auréolait la confiante naïveté de nos pères.

HENRI LECLERC,

Vice-président de la Société de Thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

VILLARET (M.) et JUSTIN BESANÇON (L.). **Hydrologie expérimentale.** Travaux de la Chaire d'hydrologie et de Climatologie thérapeutiques de la Faculté de Médecine et du Centre d'Hydro-climatologie des hôpitaux de Paris. 1 vol. grand in-8°, 272 pages, 149 figures; broché: 50 francs. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1933. — La peur de paraître crédules pousse quelques bons esprits à nier l'action bienfaisante des eaux minérales et à déclarer que les psychopathes seuls y trouvent guérison. L'observateur

1. H. LECLERC. L'alchémille, *Presse médicale*, 23 avril 1932.

impartial est obligé de retenir des résultats favorables de cures, dont l'objectivité ne laisse aucun doute, et cela, même à l'actif de sources ne contenant que des traces des minéraux les plus vulgaires, silice et sels de calcium. La prospérité de l'admirable domaine hydrominéral français exige que son exploitation se dégage de l'empirisme qui l'a trop longtemps dirigé.

Mais l'étude physicochimique, dans la plupart des cas, ne permet pas, à l'heure actuelle, de prévoir ou de justifier l'emploi médical des eaux minérales; la classification des sources et celle qui résulte de leurs effets thérapeutiques ne se superposent point. A l'opposé, faut-il s'en tenir à l'observation clinique des malades au griffon des sources? Peut-on s'enorgueillir aujourd'hui de la constatation, plus d'une fois faite, que les Romains y traitaient déjà les mêmes affections? Le corps médical des stations ne peut trouver, dans les quelques semaines trépidantes de la saison, les éléments d'une patiente étude et, le pourrait-il, la clientèle ne s'y prêterait point. A défaut de malades, utilisera-t-il des cobayes? On peut compter sur les doigts d'une main les stations françaises qui disposent d'un véritable laboratoire de recherches et la première d'entre elles, seule, y maintient un chercheur toute l'année.

La méthode expérimentale apporte la jeunesse aux sciences d'observation: c'est en elle que l'hydrologie médicale trouvera le ferment de progrès rapides.

M. VILLARET, professeur d'hydrologie à la Faculté de Médecine de Paris, et M. JUSTIN-BESANÇON, son très actif chef de laboratoire, nous présentent le premier ouvrage d'hydrologie expérimentale; ils rassemblent les travaux qu'ils ont effectués depuis cinq ans dans ce domaine. Ils ont eu des précurseurs: HÉDON, FLEIG, BILLARD; plus récemment MM. DESGREZ, RATHERY, LESGŒUR ont montré la complexité des réactions provoquées chez l'homme par les cures hydrominérales. A MM. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON revient le mérite d'avoir appliqué aux eaux minérales les méthodes d'essais pharmacodynamiques, introduit une analyse fine dans des phénomènes particulièrement subtils, apporté des mesures, ou tout au moins des graduations, dans un domaine qui semblait réservé au qualitatif.

L'action des eaux minérales doit être le plus souvent indirecte et résulter de perturbations transmises par voie humorale ou nerveuse. Les auteurs proposent d'examiner, en première analyse, l'effet des eaux sur des réactifs très sensibles: les divers muscles lisses, intestinal, biliaire, bronchique, urétéral, vésical et utérin, isolés ou non de l'animal; l'eau minérale est ajoutée au liquide de RINGER-LOCKE nécessaire au fonctionnement du muscle et l'on enregistre les modifications du rythme et de l'ampleur des contractions. Ils emploient en général une méthode d'opposition qui permet un étalonnage des eaux thermales comme des autres médicaments; on observe l'antagonisme entre l'eau minérale et un excitant ou un dépresseur de la fibre lisse ou de son innervation (acétylcholine, yohimbine, adrénaline, ergotamine, etc.).

D'autres séries de travaux sont relatives à l'action cardio-vasculaire des eaux sulfureuses, à l'emploi de la perfusion dans l'étude de la vaso-motricité, aux processus d'oxydo-réduction dans les boues végétominérales, à l'action des eaux de Vichy, prises au griffon, sur l'intestin isolé.

On répète souvent, avec plus d'habitude que de preuves, à mon avis, que les eaux conservées en bouteilles sont des eaux mortes ayant perdu la plupart des propriétés qu'elles possédaient au griffon. Or les techniques de MM. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON, exigeant une installation de laboratoire assez importante, ne peuvent être mises en œuvre près des sources. Pour remédier à cette lacune, les auteurs ont proposé une méthode d'essai plus rudi-

mentaire et pourtant sensible qui utilise le ventricule isolé de l'escargot; ce test fonctionne régulièrement entre des limites très larges de température et de concentration, et peut être suivi avec un cylindre enregistreur de petit modèle.

Les résultats obtenus montrent l'action pharmacodynamique puissante de certaines sources; le rôle des ions principaux et celui des infiniment petits chimiques de l'eau n'apparaît pas toujours clairement, mais il sera intéressant de préciser la différence entre l'eau naturelle et l'eau synthétique qui s'en rapproche le plus, pour saisir l'indosé qui manque dans la connaissance de cette eau. Il est peu probable que la vertu des sources soit liée à une forme, à une vibration particulière apportée des profondeurs. Lorsqu'on voit dans les expériences l'eau de Challes, l'eau de Vittel, réduire le spasme urétéral provoqué par le chlorure de baryum, il faut penser d'abord à la disparition des ions Ba précipités par les ions SO_4 .

MM. VILARREI et JUSTIN-BESANÇON ont très justement souligné l'écart entre les réactions d'un organe normal et celles du même organe modifié par une drogue quelconque ou par un état pathologique. Ces études d'hydrologie expérimentale, disent-ils, ne doivent pas servir à des déductions physiologiques, et encore moins cliniques, avant d'avoir fait l'objet d'une critique serrée et de recherches poursuivies sur l'homme, au griffon même, avec des procédés complètement différents. C'est une entreprise considérable que les auteurs ont menée avec beaucoup d'ardeur et qui leur a déjà donné une belle moisson de résultats.

R. CHARONNET.

GRAFTIEAUX (H.). Les eaux d'alimentation des Ardennes. Étude géologique, chimique et bactériologique. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1932. — La considération qu'on accorde aux eaux d'alimentation est bien modeste vis-à-vis de la renommée des eaux minérales; les premières pourtant restent au premier plan des préoccupations des collectivités et des hydrologues. M. GRAFTIEAUX a examiné dans un laboratoire pharmaceutique de Charleville les eaux de nombreuses sources captées par diverses agglomérations des Ardennes ou bien soumises à un projet de captage. Une étude chimique consciencieuse a porté sur les caractères habituels de potabilité : matières organiques, composés azotés, chlore, alcalinité, degré hydrotimétrique et sur divers dosages : acides carbonique, sulfurique, phosphorique, fer, aluminium, calcium, magnésium, silice, extrait sec; elle a toujours été contrôlée par une étude bactériologique. Ces eaux proviennent de terrains variés, primaire ancien dans le massif ardennais et, dans sa bordure sédimentaire, tous les termes du secondaire. M. GRAFTIEAUX a cherché à dégager quelques règles dans les rapports entre la potabilité des eaux et la nature géologique des terrains dont elles sont issues; la structure intervient autant que la constitution lithologique. Sauf dans le jurassique moyen, où les contaminations souterraines sont à craindre, on est assuré de trouver de l'eau potable aussi bien sur les schistes boisés (la faible minéralisation en est le seul défaut) que dans les calcaires perméables.

R. C.

MAZLOUM (R. V.). Les eaux minérales de Contrexéville (Vosges). Contribution à leur étude chimique. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1932. — Pour beaucoup de stations hydrominérales françaises, on ne dispose que d'analyses anciennes et disparates. L'Institut d'Hydrologie a entrepris la révision méthodique de la composition chimique des principales sources avec les techniques les plus modernes, mais le travail considérable qu'entraîne une analyse minutieuse n'a permis d'étudier jusqu'ici qu'un petit

nombre de stations et, dans celles-ci, qu'un nombre assez restreint de sources; à côté de ce travail fondamental indispensable, un autre travail doit prendre place. On a longtemps cru à la constance de composition des eaux minérales, mais on est obligé d'atténuer la rigueur de cette notion dès qu'on multiplie les observations systématiques, tant sur les eaux d'origine profonde que sur les eaux superficielles; ainsi, dans l'eau thermale de Brive (33°), M. DELÉPINE a observé au cours d'une année des variations de 20 p. 100 dans la teneur en chlore et l'extrait sec. La recherche de l'étendue et des facteurs de la variation est à faire pour la plupart des eaux minérales; elle suppose des prélèvements répétés dans les mêmes conditions et des méthodes rapides d'analyse d'une précision supérieure aux faibles variations qu'on peut attendre. Les indications fournies par la comparaison des prélèvements successifs d'une source prennent plus de valeur lorsque le travail est effectué parallèlement sur les diverses sources de la station. Le classement de ces sources ne peut être fondé que sur des analyses de prélèvements simultanés, faites avec les mêmes techniques, et, autant que possible, par le même opérateur.

Cette étude comparée a été entreprise au laboratoire d'hydrologie de la Faculté de Pharmacie de Paris, sur des eaux minérales de différents types. Le premier travail de ce genre a été mené à bien par M. MAZLOUM, sur les eaux minérales de Contrexéville, c'est-à-dire sur des eaux riches en sulfate de calcium. M. MAZLOUM a minutieusement déterminé les conditions optima du dosage des principaux ions en présence de ce sel et son excellente thèse pourra servir de modèle.

Les six sources de la Société des Eaux minérales de Contrexéville ont été prélevées de mois en mois, d'octobre 1931 à mars 1932. Les analyses des prélèvements d'octobre révèlent deux groupes de sources, le premier comprend les sources Pavillon, Le Clerc, Quai et Prince, les plus riches en sulfate de calcium, la source Le Clerc un peu moins minéralisée, la source Prince caractérisée par une teneur notable en phosphates et arséniates; le deuxième groupe, sources Duchesse et Souveraine, a une minéralisation inférieure d'un tiers à la précédente, avec un peu plus de magnésium. Au cours des six mois d'observation, la concentration a été relativement constante pour des eaux de circulation peu profonde; sous l'influence de la fonte des neiges, une légère dilution s'est manifestée; les deux groupes de sources ont réagi différemment; très passagère pour le premier groupe, la dilution a persisté trois mois pour le second; l'évolution des sources confirme donc le classement déduit de l'analyse chimique, lequel est d'ailleurs en accord avec la disposition topographique des griffons.

Une telle méthode convergente pourra, dans les cas favorables, mettre en évidence la parenté des différentes sources d'une même station et servir de base à leur utilisation rationnelle; le choix des sources pour l'usage médical est trop souvent lié à des considérations matérielles ou à des observations empiriques.

R. CHARONNAT.

GERBELAUD (RENÉ). **Formulaire de parfumerie**. T. II, édité par l'auteur, avenue de Suffren, 82, 1 vol. in-8°, cartonné, 764 pages. Prix : 200 fr. Paris, 1933. — En leur temps nous avons signalé l'apparition des autres ouvrages de l'auteur bien connu, et qu'il est inutile de présenter. Avec une patience sans limites et une connaissance émérite du laboratoire, M. GERBELAUD a accumulé des monceaux de documents qui font de ses ouvrages de véritables *Compendium* des plus utiles dans de nombreuses bibliothèques, non seulement des chimistes spécialisés et des parfumeurs, mais aussi des pharmaciens. Après le *Manuel du parfumeur*, qui renferme la classification originale

des odeurs, puis du *Manuel vétérinaire*, du *Formulaire des principales spécialités de Parfumerie et de Pharmacie* et du *Formulaire de Parfumerie moderne*, celui-ci traite des crèmes de toilette, des pommades modernes, poudres de riz, laits pour le visage, fards, dépilatoires, désodorisants, shampoings, rosées unguéales, secrets des instituts de beauté, etc. C'est dire toute l'importance actuelle de cet ouvrage.

Em. P.

VIGNES (H.) et BLECHMANN (G.). **Les prématurés.** *Physiologie, étude clinique et thérapeutique.* 1 vol. petit in-8°, 163 pages, avec 40 figures. Prix : 20 fr. MASSON, édit., Paris, 1933. — Ce petit ouvrage de la « Collection de Médecine et Chirurgie pratiques » mérite d'être signalé à nos lecteurs, malgré sa spécialisation; il renferme quantité de renseignements utiles à connaître pour tous ceux qu'intéresse la biologie de l'enfant. Il commence par l'étude de l'enfant mis au monde prématurément, dès sa naissance, puis continue par son adaptation à la vie extra-utérine et se termine par l'alimentation, l'hygiène et la thérapeutique du prématuré.

Em. P.

VIGNES (H.). **La durée de la grossesse et ses anomalies.** 1 vol. petit in-8°, 96 pages. Prix : 15 fr. MASSON, édit. Paris, 1933. — Petit ouvrage de la même collection que le précédent et qui, s'il est purement médical, n'en est pas moins très intéressant à connaître pour le pharmacien, et même pour toute personnalité instruite. Ecrit dans le style aisé et élégant du distingué professeur, sa lecture est loin d'être aride.

Em. P.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

L'extraction de la vitamine antinévritique (vitamine B₁) de la levure de bière desséchée. The extraction of the antinevritic vitamin (vitamin B₁) from dried brewers' yeast. SEIDELL (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 1, p. 195. — Les levures de bière commerciales ont une teneur en vitamine B₁ extrêmement variable, qui peut aller de 1 à 10. L'épuisement par l'eau chaude simple permet l'extraction d'environ 75 % de la vitamine. L'adjonction d'acide augmente la quantité de vitamine extraite, mais augmente aussi les matières solides entraînées. Les meilleures conditions semblent être réalisées avec l'alcool éthylique 70 % qui donne environ 80 % de la vitamine présente, et seulement 10 % de substances solides entraînées. Le traitement ultérieur par la terre à foulon permet d'obtenir un produit d'absorption contenant, à côté de la vitamine B₁, le minimum de substances co-adsorbées.

R. L.

La vitamine D et la rétention du calcium chez l'adulte.
I. Action de la vitamine D sur la rétention du calcium chez des rats adultes maintenus à des régimes pauvres en calcium. Vitamin D and the conservation of calcium in the adult. II. The effect of vitamin D on calcium conservation in adult rats maintained on low calcium diets. TEMPLIN (V. M.) et STERNBOCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 1, p. 209. — Des rats femelles adultes furent maintenus près de huit mois à une

ration ne contenant pas plus de 0,058 de calcium % et privée de vitamine D. L'aspect sénile des sujets en expérience s'accompagnait d'une perte de poids considérable. Le calcium sérique était quelquefois réduit, mais toujours quand des accidents tétaniques étaient observés. L'hypertonie musculaire était d'ailleurs un symptôme constant après la quinzième semaine. La perte minérale du squelette était en moyenne de 10 %.

L'introduction dans la ration de doses modérées de vitamine D réduisait la perte minérale osseuse aux environs de 6,5 %, la chute de poids corporel était moins sensible et le calcium sérique demeurait plus élevé, les parathyroïdes restant, dans ce cas, de taille presque normale. R. L.

La vitamine D et la rétention du calcium chez l'adulte.

H. L'action de la vitamine D sur les dents des rats. Vitamin D and the conservation of calcium in the adult. II. The effect of vitamin D on the teeth of rats. TEMPLIN (V. M.) et STENBOCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 1, p. 217. — Une ration stock, qui se montrait incapable de maintenir le taux de cendres normal chez les rats femelles allaitant leurs petits, n'entraînait, par contre, aucune perte de minéraux dans les dents incisives de ces animaux ; une large addition de vitamine D n'amenait d'ailleurs aucune modification de la composition de celles-ci.

Une ration pauvre en calcium donnait, d'autre part, en dehors des périodes de reproduction, une perte de cendres totales chez les sujets examinés aussi bien en ce qui concerne les os que les dents. L'adjonction de vitamine D entravait presque entièrement ces pertes minérales, la protection complète ne pouvant être obtenue, semblait-il, du fait d'une carence calcique trop prononcée de la ration. R. L.

L'épuisement sélectif des vitamines B₁ antinévrétique et B₂ stimulant la croissance à partir de la levure de bière séchée, ainsi que leur standardisation biologique, avec une note sur les rapports de l'hémine et de la vitamine B₁. The differential extraction from dried brewers' yeast of the antineuritic (vitamin B₁) and growth-promoting (vitamin B₂) vitamins and their biological standardization ; with a note on the relation of hemin to vitamin B₁. SMITH (M. I.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 1, p. 225. — L'alcool méthylique additionné de 5 % d'acide chlorhydrique est un mauvais solvant pour permettre la différenciation des vitamines B₁ et B₂, parce qu'il dissout à peu près également les deux vitamines B, quand on l'emploie pour traiter par percolation la levure de bière sèche.

L'alcool éthylique à 76 % et l'acétone à 70 %, additionnée de 1 % d'acide chlorhydrique permettent l'extraction de 80 % au moins de la vitamine B₁, sans que des proportions appréciables de vitamine B₂ soient entraînées.

Le dosage de l'activité des divers produits d'extraction était effectué sur le rat. Contrairement à ce qui fut avancé par KOLLATH, il ne semble pas que l'hémine ou hématine puissent être considérées comme identiques à la vitamine B₁ (facteur thermostable) ou à la vitamine antipellagreuse (si ces facteurs sont différents). R. L.

L'acide glutamique dans le traitement de l'anémie expérimentale.

Glutamic acid in the treatment of experimental anemia. RIDER (T. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 1, p. 243. — Dans le traitement de l'anémie expérimentale du rat, l'acide glutamique associé au fer se montre pratiquement sans effet. Il n'en est pas de même du cuivre, dont l'action dans l'utilisation du fer au cours de l'anémie est bien connue.

L'adjonction d'acide glutamique à l'association fer-cuivre permet cependant d'obtenir des résultats légèrement supérieurs dans la rapidité de réfection de l'hémoglobine.

R. L.

Les lipides insaponifiables du foie de bœuf. I. Méthodes de séparation; fractions cristallisées. The unsaponifiable lipids of beef liver. I. Methods of separation; crystalline fractions. FREYTAG (F. C.) et SMITH (H. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 1, p. 309. — 64 % des lipides insaponifiables du foie de bœuf sont constitués par des stérols, dont le cholestérol forme la fraction la plus importante, à côté de faibles quantités de dihydrocholestérol et d'ergostérol.

R. L.

Les lipides insaponifiables du foie de bœuf. II. Vitamines A et E; antioxygènes. The unsaponifiable lipids of beef liver. II. Vitamine A et E; antioxygens. FREYTAG (F. C.) et SMITH (H. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 1, p. 319. — La vitamine A se trouve, dans les lipides du foie de bœuf, en proportion trois à cinq fois plus forte que dans l'huile de foie de morue. Ce dosage fut effectué d'après l'intensité d'absorption de la lumière ultraviolette à 328 m μ . Des traces de substance antioxygène et de vitamine E auraient été également mises en évidence.

R. L.

Relation entre les glandes parathyroïdes et la toxicité de l'ergostérol irradié. Relation of the parathyroid glands to the toxicity of irradiated ergosterol. JONES (J. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1932, **100**, n° 1, p. 343. — La dose minime d'ergostérol irradié ayant une action rapidement fatale pour le rat, ne permet pas de survie plus grande chez le rat normal que chez le rat préalablement parathyroïdectomisé. L'hypercalcémie observée est aussi forte d'ailleurs dans les deux cas.

R. L.

Effet de l'exercice prolongé, de la fermentation intestinale et de la modification du régime sur l'obtention de quotients respiratoires anormaux chez les rats ingérant une ration déficiente en graisses. The effect of protracted exercise, intestinal fermentation and modification of diet on the attainment of abnormal respiratory quotients by rats on a fat-deficient intake. WESSON (L. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 1, p. 365. — Des quotients respiratoires anormaux, plus élevés que 1, peuvent être obtenus chez les rats soumis à des rations pauvres en graisses, mais plus fréquemment avec une ration comportant caséine et levure qu'avec une ration composée de dextrine et de sels minéraux. L'exercice prolongé, pas plus que la production de gaz carbonique par fermentation intestinale, ne semblent avoir d'influence sur les quotients respiratoires anormaux et ne peuvent entrer en ligne de compte pour en fournir l'explication.

R. L.

Extraction du catéchol des squames d'oignon pigmenté et sa signification en rapport avec la résistance des oignons à la maladie. The isolation of catechol from pigmented onion scales and its significance in relation to disease resistance in onions. LINK (K. P.) et WALKER (J. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1932, **100**, n° 2, p. 379. — Le catéchol (3,4-dihydroxybenzène) a pu être isolé des squames d'oignons pigmentés (*Allium Cepa*). Il n'a pas été possible, par contre, de le retrouver dans les squames d'oignons blancs. C'est au catéchol et aussi à l'acide protocatechique (acide 3,4-dihydroxybenzoïque) que doit être attribuée la résis-

tance spéciale de l'oignon pigmenté à l'invasion par le *Colletotrichum circinans*, maladie fongique très répandue sur l'oignon blanc. R. L.

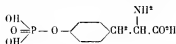
Variation sexuelle et métabolisme des glucides. II. Le métabolisme de l'acide diacétique chez les rats et les cobayes au jeûne. The sexual variation in carbohydrate metabolism. II. The metabolism of diacetic acid in fasting rats and guinea pigs, BUTTS (J. S.) et DEUEL (H. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 2, p. 415. — Il n'est pas observé de variation appréciable dans la faible excretion de corps cétoniques survenant, chez le rat au jeûne, quel que soit le sexe. Mais quand l'acide diacétique est ingéré par le rat au jeûne ou quand le sel sodique de cet acide est pris dans les mêmes conditions par le cobaye, on note chez la femelle une excretion double sensiblement de celle observée chez le mâle. Cette cétonurie décroît d'ailleurs grandement par ingestion de glucides. Des résultats nouveaux montrent qu'il en est de même chez l'homme et la femme. Il semble donc s'agir d'une règle, pouvant être généralisée entre les sexes. R. L.

La production d'acide glycuronique dans le scorbut. The production of glycuronic acid in scurvy. QUICK (A. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 2, p. 441. — Dans une publication récente, RYCH et RYCH (*Zeit. physiol. Chem.*, 1932, 211, p. 275) signalaient que les cobayes soumis à une ration scorbutigène, perdent le pouvoir de synthétiser l'acide glycuronique et que, en outre, l'addition de cet acide et de méthylornarcotine à la ration, suffit à empêcher les manifestations scorbutiques. La méthode employée étant discutable, QUICK reprend le problème en utilisant sa technique propre et conclut, à l'opposé de RYCH et RYCH, qu'au cours du scorbut expérimental le cobaye ne perd pas le pouvoir de synthétiser l'acide glycuronique. R. L.

Action de fortes doses d'ergostérol irradié chez le lapin. Changements dans la distribution du phosphore dans les globules et le plasma sanguins. Effects of overdosage of irradiated ergosterol in rabbits. Changes in the distribution of phosphorus in blood cells and plasma. GUEST (G. M.) et WARKANY (J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 2, p. 445. — Après administration au lapin de fortes doses d'ergostérol irradié, on note une augmentation importante du phosphore inorganique du plasma (passant de 3 milligr. 8 à 10 milligr. p. 100 cm³) et des éthers phosphoriques acido-soluble des globules (montant de 79,7 à 101 milligr. 7 p. 100 cm³). De telles modifications s'observent encore quarante-huit à soixante-douze heures après absorption d'une unique dose élevée; des modifications de même ordre mais de moindre amplitude s'observent également après administration de doses normales données quotidiennement pendant vingt-cinq jours. R. L.

La consommation d'oxygène des souris blanches au jeûne. The oxygen consumption of fasting white mice. DAVIS (J. E.) et VAN DYKE (H. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 100, n° 2, p. 455. — La consommation d'oxygène fut déterminée chez des souris au jeûne, à l'aide du procédé décrit antérieurement par les auteurs (*Journ. of biol. Chem.*, 1932, 95, p. 73). Pendant le sommeil, les souris consomment 28,3 à 29,2 litres d'oxygène par kilogramme corporel et par vingt-quatre heures; la consommation des souris éveillées, mais calmes, atteignant 37,3 à 40 litres par kilogramme et par vingt-quatre heures. R. L.

La synthèse de l'acide tyrosinephosphorique. The synthesis of tyrosinephosphoric acid. LEVENE (P. A.) et SCHORMULLER (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 2, p. 583. — L'acide tyrosinephosphorique est obtenu avec facilité à partir de l'acide formyltyrosinephosphorique par hydrolyse; l'acide initial est préparé selon la technique de NEUBERG, par action de l'oxychlorure de phosphore sur la formyltyrosine, en présence d'oxyde de magnésium. La formule de l'acide tyrosine-o-phosphorique est la suivante :



Etude de la carence en magnésium chez les animaux. III. Changements chimiques sanguins suivant la privation de magnésium. Studies on magnesium deficiency in animals. III. Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. KRUSE (H. D.), ORENT (E. R.) et McCOLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 603. — Quand le magnésium présent dans la ration atteint seulement 1,8 parties pour 1 million, on observe chez les animaux qui s'y trouvent soumis un syndrome nerveux que les auteurs désignent sous le nom de « tétanie magnésienne ». Ces accidents tétaniques ne sont pas les seules manifestations de cette carence; on note, en particulier, dans le sérum sanguin des sujets en expérience (le chien étant pris pour ces recherches) : une décroissance progressive du magnésium; une augmentation marquée du cholestérol total et une diminution correspondante de la proportion d'acides gras, et, en période terminale, une augmentation de l'azote non-protéique. Seule, la diminution du magnésium semble en relation directe avec les crises tétaniques; les autres modifications sanguines traduiraient un trouble du métabolisme des graisses entraînant d'ailleurs une perte de poids, et une exagération terminale du métabolisme protéique. R. L.

L' caractère de facteur producteur de dermatite présent dans le blanc d'œuf alimentaire établi par certaines réactions chimiques. The character of the dermatitis-producing factor in dietary egg white as shown by certain chemical treatments. PARSONS (H. T.) et KELLY (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 2, p. 645. — On sait que le blanc d'œuf séché chinois, ainsi que le blanc d'œuf cru, sont susceptibles de provoquer des dermatites sévères, analogues à la pellagre, chez le rat. La digestion pepsique, de même que l'action ménagée par l'acide chlorhydrique, enlève au blanc d'œuf sa toxicité; le traitement par l'alcool fort est sans efficacité, même s'il est suivi d'un long lessivage à l'eau. La toxicité suit la fraction protéique précipitée par le sulfate d'ammonium; mais elle est absente de l'ovalbumine purifiée. R. L.

Substances qui modifient la réaction au trichlorure d'antimoine dans le dosage de la vitamine A. Substances which interfere with the antimony trichloride test for vitamin A. CORBET (R. E.), GEISINGER (H. H.) et HOLMES (H. N.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 657. — Certaines substances se colorent sous l'action du réactif au trichlorure d'antimoine peuvent gêner grandement le dosage colorimétrique de la vitamine A. Ce sont : la benzaldéhyde, l'alcool benzylique, l'alcool allylique, l'amylène, le cyclohexène, la quinone, l'acide oléique, les acides linoléique et linolénique, l'oléate d'éthyle, l'huile d'olive, l'huile d'œillette, la lanoline, la

lécithine, la pyridine, l'indol, le scatol, le limonène, le pinène, le géraniol, le terpinéol et l'acide abiétique. R. L.

Croissance, reproduction et lactation en l'absence de glandes parathyroïdes. Growth, reproduction, and lactation in the absence of the parathyroid glands. KOZELKA (F. L.), HART (E. B.) et BOHSTEDT (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 715. — L'absence de glandes parathyroïdes chez le chien peut être compensée par une absorption suffisante (et continue) de vitamine D. Dans ces conditions, la croissance des animaux est normale; ceux-ci peuvent aussi bien se reproduire et allaiter leurs petits. Il importe toutefois de ne pas exagérer les doses de vitamine D ingérées afin de maintenir le calcium sérique et le phosphore inorganique du sang aux environs de la normale. La toxicité de doses trop fortes de vitamine D serait due à l'augmentation du calcium sérique ainsi provoquée. R. L.

Adsorption de la vitamine B (B₁) par les tissus végétaux. 1. Adsorption de la vitamine B (B₁) par « Brassica chinensis » quand il est conservé avec du sel et du son de riz. Adsorption of vitamine B (B₁) by plant tissue. I. Adsorption of vitamine B (B₁) by *Brassica chinensis* when pickled with salt and rice bran. MILLER (C. D.) et ABEL (M. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 734. — Le chou chinois, *Brassica chinensis*, est un légume vert qui est très apprécié des Japonais et se consomme plus spécialement aux Iles Hawaï, soit en macération salée simple, soit en préparation composée, associé au riz, au *kogi* (riz fermenté) ou au son de riz. En milieu simplement salé, le chou chinois perd, au bout de trois jours de macération, 50 % de la vitamine B₁ qu'il contenait. S'il est associé, au contraire, avec le son de riz, le tissu du chou voit son pH augmenter (passer de 6,38 à 4,74) et sa teneur en vitamine B₁ quadrupler. La vitamine provenant du son de riz, qui est basique, paraît être adsorbée par les tissus du chou à la faveur du pH très acide. R. L.

Economie salée dans l'extrême chaleur sèche. Salt economy in extreme dry heat. DILL (D. B.), JONES (B. F.), EDWARDS (H. T.) et OBERV (S. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 755. — La sueur provoquée chez l'homme sous l'action d'une forte chaleur présente, au début, une richesse en sel qui peut être voisine de celle du sérum sanguin. Mais, le premier jour passé, il s'établit une sorte d'accoutumance de la part de l'organisme et la sueur ne renferme plus guère que 15 milli-équivalents de chlorure de sodium, parfois même moins encore; le contrôle de l'équilibre acide-base du sang reste ainsi sous la dépendance des reins et des poumons. D'ailleurs une élimination abondante de sel par les glandes sudoripares peut compromettre gravement cet équilibre, entraînant notamment des « crampes » de chaleur. R. L.

Teneur en tyrosine et cystine des protéines sériques. Tyrosine and cystine content of serum proteins. REINER (M.) et SOBOTKA (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 779. — La tyrosine, par la méthode de WU, et la cystine, par la méthode de FOLIN, MARENZI et LOONEY, ont été déterminées dans les protéines des sérums d'homme, de singe, de chien, de chat, de cheval, de porc, de bœuf, de mouton, de lapin, de rat, de cobaye et de poulet. R. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Etudes sur les effets biologiques des ultra-pressions ; action des pressions très élevées sur les bactériophages et sur un virus invisible (virus vaccinal). BASSET (J.), WOLLMAN (M^{me} E.), MACHEBEUF (M.-A.) et BARDACH (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 196, n° 15, p. 1138. — La résistance à de hautes pressions des bactériophages est du même ordre que celle du virus vaccinal ; elle est très inférieure à celle des diastases et des toxines. P. C.

Chimiothérapie des infections à « Trypanosoma congolense ».
Action élective des composés organiques polyarsénicaux.
 FOURNEAU (E.), TREFOUEL (M. et M^{me} J.), BOVET (D.) et KOETSCHET (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 196, n° 16, p. 1173. — Alors que la plupart des acides monoarséniques agissent sur le *Trypanosoma naganu*, on n'en connaît aucun jusqu'à présent qui ait une action sur le *T. congolense*. La plupart des acides polyarsénicaux agissent au contraire sur le *T. congolense* et sont sans action sur le *T. Brucei*. P. C.

Utilisation des crevettes en Indochine. GIRARD (R.) et BRANCOURT (A.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, 71, n° 2, p. 164-166 (1 figure). — En France, il y a cinq espèces de crevettes comestibles, fournies par les genres *Penaeus*, *Palæmon* et *Nika*. En Indochine, les crevettes comestibles appartiennent surtout au genre *Palæmon* et on en distingue de trois tailles, les plus grosses atteignant 0 m. 15 de longueur. On les consomme cuites, salées et séchées au soleil. Les moyennes servent à faire une saumure rougeâtre, le *mam-tom* : après fermentation et expression, on décante et conserve le liquide clair surnageant. Les petites crevettes, après fermentation, sont aplaties et séchées au soleil, constituant des sortes de galettes qui constituent le *mam-ruoc* et que l'on mange avec du piment ou de la citronnelle. R. R.

Iso-agglutination et groupes sanguins. VREGILLE (P. DE). *Annales Fac. fr. Méd. et Pharm. de Beyrouth*, 1932, 1, n° 4, p. 213-241. — Après avoir rappelé le phénomène de l'agglutination et son mécanisme, l'hétéro-, l'iso- et l'auto-agglutination, l'auteur fait l'historique de la découverte des quatre types de groupes sanguins. Selon la nomenclature de JANSSKY, ces groupes sont de moins en moins fréquents lorsqu'on considère de I à IV. Si l'on admet qu'il peut exister deux sortes d'agglutinines actives dans le sérum et deux sortes d'agglutino-gènes dans les hématies, qui rendent celles-ci agglutinables par les agglutinines, on peut caractériser rationnellement chacun des quatre groupes. Ces groupes sont fixes, chez des individus donnés ; la transmission des groupes se fait des parents aux enfants.

La connaissance du groupe est très importante pour la transfusion sanguine : si le sérum de l'un des groupes (*donneur universel*) n'agglutine pas les hématies des trois autres groupes, par contre, les autres groupes s'agglutinent entre eux ; des méthodes directes et des méthodes indirectes permettent de déterminer le groupe auquel appartient un sujet donné.

D'autres applications de l'étude des groupes sont : la vérification de la descendance (recherche de la paternité) et l'étude médico-légale des taches de sang ; si, dans ce dernier cas, on ne peut pas toujours donner des préci-

sions formelles, il sera souvent possible d'exclure certaines suspicions, ce qui est déjà beaucoup.

D'autres faits se rattachent à l'étude des greffes chirurgicales, à la fréquence ou à l'hérédité des maladies dans tel ou tel groupe, etc.

R. Wz.

Vernis cellulósiques et peinture au pistolet. Enquête sur l'état sanitaire des ouvriers peintres au pistolet. HELIX DE BALSAC (F.) et FEIL (A.). *Presse médic.*, 3 septembre 1932, 40, n° 74, p. 1349-1352. — Les vernis sont des substances solides : nitro-celluloses, résines, pigments, dissoutes dans des solvants : acétate d'amyle, de butyle, d'éthyle, l'acétone, des cétones, des alcools. Pour diluer, on ajoute des hydrocarbures, car moins chers : toluène, gazoline, etc. Les pigments ou poudres colorantes sont les principales substances toxiques; tous les jaunes contiennent du chromate de plomb; certains rouges, de la céruse; on trouve souvent du sulfate de plomb. Les vertiges, céphalées, etc., sont souvent des stigmates saturnins contrôlés dans le sang par une tendance à l'éosinophilie et à la lymphocytose.

R. R.

Clinique et météorologie. MOURIQUAND (G.). *Presse médic.*, 14 septembre 1932, 40, n° 74, p. 1400. — Syndrome du vent du midi, météoropathologie du Maroc, inadaptés urbains; actions pathogènes des saisons, en particulier dystrophies printanières.

R. R.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Action hypertensive de l'yohimbine et de la québrachine. WEINBERG (S. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 47, p. 79-93. — L'yohimbine ou la québrachine injectées chez le chien non anesthésié, déterminent une élévation marquée et durable de la pression artérielle. Chez le chien anesthésié au phanodorme, la même dose, dans les mêmes conditions, détermine une chute marquée et prolongée de la pression. L'effet hypertenseur est le résultat d'une action directe sur le centre vasomoteur. Les drogues qui élèvent ou abaissent la pression sanguine par action périphérique directe, ne sont pas modifiées par l'anesthésie. La réponse hypertensive de l'yohimbine peut être abolie ou inversée après asphyxie ou après injection de chlorhydrate amorphe de vératrine.

P. R.

Sur le mécanisme réflexe de la bradycardie provoquée par les digitaliques. HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et RÉGNIERS (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, p. 572-574. — Origine réflexe, et non centrale directe, de la bradycardie digitalique (ouabaine, strophanthine et digitaline), elle est fonction de deux facteurs : d'une part, de l'action vasoconstrictrice hypertensive de ces corps, qui est, toutefois, inhibée et bridée chez le chien normal par les réflexes cardioinhibiteurs et vasodépresseurs, et d'autre part, elle est fonction de la sensibilisation périphérique par les digitaliques du réflexe cardio-inhibiteurs. Ces faits, ainsi que les connaissances nouvelles et récentes concernant le rôle physiologique des zones vasosensibles cardioaortiques et sinocarotidiennes dans l'auto-régulation réflexe de la pression artérielle générale et de la fréquence cardiaque, permettent de comprendre pourquoi les digitaliques et l'ouabaine en particulier, peuvent provoquer une bradycardie réflexe, tout en laissant la pression artérielle générale inchangée, et en diminuant même parfois celle-ci.

P. R.

Cœur artificiel de Gibbs et réponse aux drogues. TAINTER (M. L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, **42**, p. 186-199. — Modifications du cœur artificiel de Gibbs et étude de l'action des drogues. Diverses amines sympathomimétiques, adrénaline, artérenol, tyramine et éphédrine, le BaCl^2 déterminent une réponse hypertensive typique indépendamment du cœur, par conséquent par constriction artériolaire périphérique. Simultanément, la pression veineuse et le débit cardiaque après ces drogues diminuent modérément. La digitale et le strophanthus augmentent la pression artérielle et abaissent en même temps la pression veineuse et diminuent le débit cardiaque; effets identiques à ceux obtenus sur le cœur *in situ*, démontrant l'origine extracardiaque de ces modifications. L'arrêt de la circulation mésentérique et portale par ligature des vaisseaux sanguins ou par éviscération empêche les effets typiques de la digitale et du strophanthus sur la pression veineuse et le débit cardiaque, confirmant ainsi les résultats antérieurs sur l'animal intact, ce qui montre que la diminution du retour veineux et du débit cardiaque sont dus à une stase du sang dans le système-porte, par suite de la constriction des veines hépatiques. P. B.

L'action du chlorure de baryum sur l'intestin « in situ » du chien est-elle ou non semblable à celle des digitaliques? RAYMOND-HAMET. *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, **43**, p. 386-412. — A l'inverse des auteurs antérieurs qui n'ont pas constaté de différences entre l'action intestinale des digitaliques et celle de BaCl^2 , RAYMOND-HAMET, au contraire, remarque que, sur des chiens anesthésiés au chloralose, b vagotomisés au cou, soumis à la respiration artificielle et dont les contractions intestinales sont enregistrées par la méthode du ballon, le BaCl^2 exerce une action motrice puissante, tandis que la cymarine, comme beaucoup d'autres digitaliques, manifeste des effets inhibiteurs. De ce que, sur l'intestin *in situ*, le BaCl^2 a une action inverse de celle des digitaliques, on peut conclure qu'il ne doit pas être rangé dans le même groupe pharmacologique que ces derniers. Sur l'animal soumis à l'action d'une très forte dose de spartéine et chez lequel la nicotine a perdu son action, mais chez lequel la mezcaline a conservé ses effets intestinaux moteurs, le chlorure de baryum montre un effet inhibiteur incontestable. P. B.

Sur le mécanisme réflexe de la bradycardie provoquée par les digitaliques. BOUCKAERT (J. J.), HEYMANS (C.), et RÉGNIERS (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, **44**, p. 31-39. — Origine réflexe cardio-aortique et sinocarotidienne de la bradycardie digitale. P. B.

Dosage biologique de la digitale et du strophanthus. CHAPMAN (C. W.) et MORRELL (C. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 239-250. — Description d'une méthode de dosage biologique de la digitale et du strophanthus sur la grenouille. Cette méthode élimine l'effet de la variation individuelle chez les grenouilles et des variations qui se produisent de temps en temps, méthode simple, précise et économique. P. B.

VI. Fonction des substances mucosides dans les préparations galéniques de feuilles de digitale. HOEKSTRA (R. A.) et TEN KLEIJ (H. E. J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **163**, n° 3, p. 353-365. — Les substances mucosides contenues dans les préparations galéniques de digitale diminuent le pouvoir cumulatif des glucosides. P. B.

Digalène Roche. HOEKSTRA (R. A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931,

163, p. 366-376. — Isolement du digalène de trois fonctions glycosidiques qui ne correspondent pas qualitativement à celles retirées de *Digitalis purpurea* et *lanata*, mais à celles retirées de *Digitalis lutea*. H. B.

Fixation de la digitoxine sur le muscle cardiaque. HEYDEN (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, p. 295-313. — La fixation de la digitoxine est identique sur le muscle cardiaque normal ou intoxiqué (par l'acide oxalique, la quinine, l'acétate de cuivre ou KCN), elle est de nature chimique. L'échec de l'action de la digitale dans l'insuffisance cardiaque n'est pas due à une absence de fixation de la digitoxine, mais à la diminution de l'élasticité (tonus) du muscle cardiaque. P. B.

Action des sels minéraux sur l'action de la digitale. SCHÜTTER-MANN (C. E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 185-190. — La méthode de Bury de dosage de la digitale sur le pigeon est applicable aux recherches de l'action de la digitale sur les animaux à sang chaud intacts. Dans ces conditions d'expérience, l'effet digitalique dépend du degré de minéralisation de l'organisme. Les sels de Ca, Na et Mg augmentent la sensibilité à des doses égales de digalène. Le KCl comme antagoniste du Ca, la désionisation du calcium par l'alcalinisation avec du bicarbonate de soude n'ont aucune influence certaine sur l'effet digitalique. Chez l'animal intact on obtient seulement un effet antagonistique certain vis-à-vis de l'action digitalique par le traitement préalable avec l'oxalate d'une part et avec le bicarbonate de potasse d'autre part. P. B.

Comparaison de l'action de la poudre de « Digitalis purpurea » sur la grenouille et le chat. FROMHERZ (K.) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 407-411. P. B.

Les fractions glycosidiques des feuilles de digitale. Remarques sur les travaux de Hoekstra. GUGGENHEIM (M.), FROMHERZ (K.) et KARRER (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 412-415. P. B.

Résorption intestinale des préparations de digitale. VERNY (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 432-442. — Étude de la résorption intestinale chez le chat de l'infusé de digitale, de la digiclarine, de la digitoxine et de la strophanthine. Résorption la plus rapide pour la digitoxine, résorption deux fois plus lente pour la digiclarine et la strophanthine et trois fois plus lente pour l'infusé de digitale. La digitonine inhibe la résorption de toutes ces substances, excepté celle de la strophanthine qu'elle accélère. P. B.

Sur l'action diurétique des glucosides digitaliques de premier et deuxième rang sur le rein de grenouille. COSTOPANAGIOTIS (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **167**, p. 660-680. — Tous les glucosides étudiés par l'auteur, à l'exception de la gitoxine, exercent une vasoconstriction irréversible en particulier sur le système artériel de la grenouille. L'augmentation de la diurèse déterminée par les glucosides digitaliques persiste après perfusion avec du liquide de RINGER normal. La teneur en chlore s'élève dans l'urine au début de la diurèse et reste élevée après le retour de la diurèse à la normale et dépasse la valeur de la perfusion. Action parenchymateuse directe des glucosides digitaliques. P. B.

Action des médicaments dilatateurs des coronaires sur l'effet

de la digitale. WIETHAUP (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 554-560. — Les médicaments dilatateurs des coronaires (caféine, théobromine, padutine et sympathol) renforcent l'action de la digitale sur le cœur, la dose d'infusion de digitale qui en injection intraveineuse arrête le cœur est abaissée. P. B.

Dosage des glucosides cardiotoniques chez la grenouille. (Remarques sur le travail de B. Weicker). FROMHERZ (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 743-744.

Nouvelles recherches sur le mode d'action de l'ouabaine. CHAGAS, C. R. *Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 913-915. — Action évideote de l'ouabaine sur le muscle lisse et strié (tonus et contractilité). P. B.

Actions vasculaires de la strophanthine, de la théocine et de la caféine. Recherches sur les extrémités en survie et sur les poumons en survie. BOCK (H. E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, p. 634-648. — La strophanthine contracte régulièrement les vaisseaux des extrémités du chien, mais seulement dans 1/3 des cas ceux du poumon. La théocine dilate régulièrement les vaisseaux des extrémités et ceux du poumon. La caféine détermine une contraction des vaisseaux des extrémités, bientôt suivie d'une dilatation durable; sur les vaisseaux des poumons elle détermine seulement une dilatation durable. Les mélanges de théocine et de strophanthine, comme ceux de strophanthine et de caféine diminuent le tonus des vaisseaux des extrémités et du poumon. Les vaisseaux des extrémités et du poumon sont insensibles à la strophanthine quand ils sont sous l'action de la théocine. La caféine rend également les vaisseaux des extrémités réfractaires à l'action de la strophanthine, il en est de même avec quelques exceptions des vaisseaux du poumon. P. B.

La sensibilité à la strophanthine du cœur d'animaux à sang chaud au cours de la fièvre. WEESE (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 223-227. — Les animaux à sang chaud en hyperthermie sont moins sensibles à la strophanthine que les animaux normaux. P. B.

Sur l'action diastolique de la strophanthine sur le cœur de grenouille isolé après le traitement par les substances parasymphathiques. BERK (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 638-653. — La strophanthine, dans le liquide de RINGER détermine toujours de la contracture du cœur isolé de grenouille; au contraire en présence d'ésérine, d'acétylcholine ou de lentine, arrêt diastolique. La prostigmine, la pilocarpine et l'arécoline n'empêchent pas la contracture strophanthinique. L'addition de sang ou de sérum de lapin supprime l'influence du traitement préalable par l'ésérine, l'acétylcholine et la lentine et la contracture strophanthinique se produit. Le calcium agit dans le même sens que le sang; le potassium au contraire augmente la sensibilité pour l'action diastolique de la strophanthine. Le traitement préalable par l'ésérine, l'acétylcholine et la lentine donne un arrêt strophanthinique diastolique du cœur seulement chez les grenouilles d'hiver, chez les grenouilles d'été arrêt en contracture. P. B.

Dosage clinique de la convallatoxine. WEICKER (B.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 731-742. — Dosage pharmacologique chez la grenouille et le chat et essai de dosage clinique par les effets chez les cardiaques décompensés et les œdèmes des cardiaques. P. B.

Etude sur le calcium. VI. Interrelations des activités cardiaques du gluconate de Ca et du scillarène B. LIEBERMAN (A. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **47**, p. 181-192. — Au point de vue de leur action cardiaque combinée, le gluconate de Ca et le scillarène B agissent d'une façon additive et non synergique. P. B.

Influence des sels de la spartéine sur la chlorurie chez le chien. MERCIER (F.), BALANSARD (J.) et SIGAL (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, p. 45-47. — Action diurétique et hyperchlorurique du camphosulfonate de spartéine et du sulfate de spartéine, action diurétique seule du camphosulfonate de sodium. L'augmentation de la chlorurie dans ces expériences doit donc être rapportée à la base spartéine qui se comporte comme un diurétique déchlorurant. P. B.

Influence de l'injection intrarachidienne de spartéine sur les effets cardio-vasculaires de l'adrénaline. MERCIER (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, p. 1071-1073. — La spartéine, injectée par voie rachidienne chez le chien, augmente considérablement en intensité et en durée, comme la cocaïne, les effets hypertenseurs et vasoconstricteurs de l'adrénaline. P. B.

Action de la spartéine sur la glycémie normale et l'hyperglycémie adrénalinique. HAZARD (R.) et LARDÉ (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 551-552. — La spartéine, à la dose de 2 centigr. par kilogramme chez le chien et le chien, exerce une action légèrement hypoglycémiant qui précède un effet hyperglycémiant d'origine respiratoire. Ces doses ne modifient pas sensiblement l'hyperglycémie adrénalinique. P. B.

Action inhibitrice de la spartéine sur l'hyperglycémie asphyxique. HAZARD (R.) et LARDÉ (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 768-770. — La spartéine empêche l'hyperglycémie asphyxique de se manifester, non pas en empêchant l'adrénaline d'agir (elle reste sans action sur la glycémie), mais en agissant sur le mécanisme même de l'hyperglycémie asphyxique au niveau du bulbe ou du splanchnique. P. B.

Action de la quinidine sur le cœur du chien normal non anesthésié. GOLD (H.) et MODELL (W.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 357-374. — Etude électrocardiographique des effets des injections intraveineuses de quinidine aux doses thérapeutiques et toxiques sur le cœur du chien normal non anesthésié. Aux doses thérapeutiques et convulsivantes, la quinidine ne produit pas d'uralentissement, mais de l'accélération du rythme sinusal. L'accélération se produit aussi bien chez le chien vagotomisé, particulièrement dans les cas dans lesquels la vagotomie ne détermine pas un rythme cardiaque extrêmement rapide. Aux doses allant jusqu'aux convulsions, la quinidine ne produit pas de prolongation de la conduction A-V. Fréquemment l'intervalle P-R est raccourci en même temps qu'une accélération sinusale. La quinidine prolonge la conduction intraventriculaire (augmentation du temps QRS). Une onde négative T devient positive et une onde I positive augmente d'amplitude. Cet effet de la quinidine est constant chez le chien normal et se produit après des doses aussi faibles que 2 milligr., parfois sans autres modifications de l'électrocardiogramme. P. B.

Le cardiazol (métrazol) et la coramine stimulants cardio-respiratoires. MALONEY (A. H.) et TATUM (A. L.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*,

1932, **42**, p. 200-211. — La coramine est plus efficace que le cardiazol contre les effets déprimeurs dus à la morphine, l'uréthane, le chloral, le tribromo-éthanol et l'éther. Ces deux substances sont pratiquement sans valeur dans la dépression produite par les dérivés barbituriques. P. B.

Pharmacologie des benzothiazols. BOGERT (M. T.) et HUSTED (G. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **45**, p. 189-207. — Etude du benzothiazol et de son dérivé 2-aminé. Les faibles doses déterminent une stimulation initiale du centre respiratoire et les fortes doses une dépression et une paralysie de ce centre, provoquant le collapsus de l'animal, avec stupeur et parfois des convulsions, une respiration rapide et superficielle et une augmentation de l'excitabilité réflexe. Sauf aux doses toxiques, peu d'action sur le cœur et le pouls; aux fortes doses, abaissement de la pression sanguine, avec paralysie terminale du centre vaso-moteur. P. B.

Sur les conditions d'action des analeptiques. HEINRICH (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, p. 357-366. — Chez le lapin morphinisé, pas d'effet de l'adrénaline et de l'éphédrine sur l'action respiratoire de l'hexétone, de la lobéline, du cardiazol, de la strychnine et du camphre. Dans la combinaison de plusieurs analeptiques on n'observe que des effets purement additifs. La combinaison lobéline-strychnine donne lieu à une faible élévation et la combinaison cardiazol-hexétone un faible affaiblissement de l'action analeptique. P. B.

Sur la calcio-coramine. UHLMANN (Fr.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 515-520. — La calcio-coramine accélère la respiration et excite le cœur et les vaisseaux ainsi que les sécrétions et inhibe l'inflammation; elle possède les propriétés de ses deux composants avec, à beaucoup de rapports, une action de potentialisation. P. B.

L'action du nitrite d'amyle en inhalation chez l'homme. MARÉCHAL (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 690-691. — L'inhalation des vapeurs de nitrite d'amyle chez l'homme, tout en étant capable de provoquer de l'hypotension par action vaso-dilatatrice locale, est, dans un grand nombre de cas, comme chez l'animal, accompagnée d'hypertension. P. B.

L'action hypertensive réflexe du nitrite d'amyle. DAUTREBANDE (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, **43**, n° 3, p. 247-267. — Chez le chien non anesthésié l'inhalation de vapeurs de nitrite d'amyle par les narines provoque invariablement une élévation de la pression sanguine avec bradycardie et dépression respiratoire. Disparition de cette action si l'on cocaïnise les voies respiratoires supérieures, sans apparition néanmoins d'une action hypotensive. Mêmes phénomènes chez le lapin anesthésié à l'uréthane. Chez le chien anesthésié au chloralose, le seuil d'irritation des voies respiratoires supérieures par le nitrite d'amyle est beaucoup plus élevé que chez l'animal non anesthésié. Chez le chien anesthésié au chloralose et chez le lapin anesthésié à l'uréthane, l'action hypotensive du nitrite d'amyle en inhalation peut se manifester à la condition que l'on fasse agir le produit uniquement au niveau des voies respiratoires profondes. P. B.

Sur l'influence des agents dilatateurs des coronaires (histamine et nitrites) sur la réponse de la pression sanguine à l'extrait pituitaire. MELVILLE (K. I.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **44**, p. 308-315. — L'histamine détermine un renversement de la chute de la

pression sanguine produite par l'extrait pituitaire chez les chiens non anesthésiés et luminalisés. Le nitrite de soude et le nitrite d'amyle suppriment la chute de la pression sanguine déterminée par l'extrait pituitaire chez les animaux non anesthésiés, mais sont sans effet à ce point de vue chez l'animal anesthésié au luminal sodique. P. B.

Observations directes sur l'influence de divers agents dilateurs des coronaires sur la constriction coronaire déterminée par l'extrait pituitaire. MELVILLE (K. I.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 316-327. — L'auteur montre, par l'observation directe des modifications du débit coronaire du cœur isolé et perfusé, que la constriction coronaire déterminée par l'extrait pituitaire peut être largement inhibée et inversée par divers corps dilateurs des coronaires, adrénaline, éphédrine, histamine, nitrite de soude et chloréthane. P. B.

Résultats thérapeutiques obtenus avec le sous-nitrate de bismuth dans l'hypertension artérielle. STIEGLITZ (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, 46, p. 343-356. — Le sous-nitrate de bismuth, par la libération graduelle et prolongée d'ions nitrites dans le tube digestif, est un dilateur artériel léger mais durable ou un sédatif artériel. Non seulement il diminue la tension artérielle dans l'hypertonie spastique pendant sa période d'administration, mais si celle-ci est suffisamment prolongée pour permettre le repos artériolaire, l'hypertonie artériolaire fréquemment ne se reproduit pas. Les résultats thérapeutiques obtenus par l'auteur dans l'hypertension artérielle en clinique, depuis plusieurs années, sont des plus encourageants. Dans les cas d'artério-sclérose étendue ou avec des sources étiologiques d'irritation artériolaire en activité, le sous-nitrate de bismuth est inactif comme tout vaso-dilatateur léger. Ce corps n'est pas toxique aux doses employées par l'auteur (2 gr. par jour). Dans l'angine de poitrine avec hypertension, il diminue la fréquence et l'intensité des crises. P. B.

Etude de l'action antifibrillaire de la quinidine, du gravitol et de la nitroglycérine sur le cœur de grenouille isolé. MELBOOM (J. C. C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 21 décembre 1931, 163, n° 5, p. 583-587. — Le gravitol exerce, comme la quinidine, une action antifibrillaire sur le cœur isolé de grenouille, pas d'action de la nitroglycérine à ce point de vue. P. B.

Dosage et caractérisation pharmacologiques de la lobéline. REINARTZ (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 16 novembre 1931, 163, n° 3, p. 279-294. — La lobéline, non caractérisable avec certitude complète, en petites quantités, par voie chimique, peut être décelée dans de bonnes conditions pharmacologiquement sur les fragments de sangsue et sur la souris blanche. La sensibilité de la sangsue à la nicotine est nettement diminuée par la lobéline jusqu'à une dilution de 1/300.000, de plus les concentrations plus élevées de lobéline déterminent une élévation du tonus. Sur la souris blanche, la lobéline, après anesthésie du centre respiratoire, détermine une élévation de la fréquence respiratoire. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|--------|
| Mémoires originaux : | | brement des colonies développées sur milieux nutritifs solidifiés (<i>suite et fin</i>) | 78 |
| E. LÉGER. Sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux | 65 | Notice biographique : | |
| NILS STENDAL. Sur la présence d'acide salicyllique et d'acide phénylacétique dans la graisse acétono-soluble du bacille tuberculeux | 69 | F. GIRAULT. Le professeur FABRÈGUE (1882-1934) | 92 |
| ALBERT SALLET. Les plantes médicinales de l'Indochine. Un anthemintique d'Asie : le <i>Quisqualis indica</i> L. (Combrétacées) | 72 | Variétés : | |
| J. RÉGNIER et S. LAMBIN. Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. Dénom- | | J. BOUQUET. « Produits de beauté » tunisiens | 96 |
| | | Bibliographie analytique : | |
| | | 1 ^o Livres nouveaux | 102 |
| | | 2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes | 109 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾Sur le dosage de la morphine dans l'opium
par le procédé à la chaux.

Ce procédé, qui a été proposé par deux pharmaciens français, PORTES et LANGLOIS ⁽²⁾, repose sur la propriété qu'a la morphine de donner avec la chaux une combinaison soluble dans l'eau, tandis qu'il n'en est pas ainsi pour les autres alcaloïdes de l'opium. Il y a plus; la morphine existe dans l'opium sous deux formes : à l'état de sel soluble dans l'eau et à l'état de combinaison insoluble dans ce liquide. En présence de chaux en excès, la morphine est déplacée de ses combinaisons salines solubles. Les combinaisons insolubles sont décomposées, et la morphine de ces deux origines passe en dissolution à l'état de combinaison calcique.

L'addition de chlorhydrate d'ammoniaque à la solution de cette combinaison donne lieu à la précipitation de la morphine et à la production de chlorure de calcium, ainsi que d'ammoniaque. La morphine sera recueillie, pesée ou dosée volumétriquement.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. PORTES et LANGLOIS. Nouveau procédé pour le dosage rapide de l'opium (4). *Journ. Ph. et Ch.*, 1881 (5), 4, p. 360-361.

Pour effectuer un dosage de morphine, on peut prendre des quantités variables d'opium. Dans tout ce qui va suivre, on supposera que l'on a pris 4 gr. d'opium séché à $+100^{\circ}$, 1 gr. d'hydroxyde de calcium et de l'eau en quantité suffisante pour faire 45 gr. Après avoir opéré selon une technique convenable, on prélève une quantité de solution calcique filtrée correspondant à 2 gr. 50 d'opium. Quelle devra être cette quantité? La Pharmacopée britannique fait prendre 26 gr., supposant que 2 gr. 50 d'opium donnent en moyenne 1 gr. d'extrait calcique. Le Codex de 1908, qui fait opérer sur des volumes, admet que 2 gr. 50 d'opium, séché à 60° , donnent une quantité d'extrait calcique représentée par 1 cm³ de solution calcique, c'est dans ce volume de 26 cm³ que la morphine est précipitée directement par le chlorhydrate d'ammoniaque. Au contraire, la Pharmacopée britannique fait ajouter à la solution calcique, avant l'addition du chlorhydrate d'ammoniaque, 2 cm³ 5 d'alcool à 90° . Cette modification, qui permet d'obtenir une morphine plus pure, mérite d'être retenue. Elle a cependant l'inconvénient de laisser en solution une partie de la morphine, mais, comme cette quantité est constante et égale à 0 gr. 0285 pour l'exemple choisi, il suffira, pour rectifier l'erreur, d'ajouter ce nombre à celui qui représente le poids de la morphine recueillie.

L'emploi d'une quantité constante de solution calcique pour représenter le poids ou le volume de l'extrait calcique fourni par 2 gr. 50 d'opium a été critiqué de divers côtés. Ces critiques ne me semblent pas fondées, c'est ce que je vais essayer de démontrer.

Supposons un opium séché à $+100^{\circ}$, donnant 37,14 % d'extrait calcique [exemple pris dans le mémoire de M. A. GORIS et M^{lle} FOURMONT] (*). 2 gr. 50 de cet opium donneraient 0 gr. 928 d'extrait calcique, c'est donc 25 gr. 928 qu'il faudrait prendre pour avoir la quantité de solution calcique correspondant à 2 gr. 50 d'opium.

Supposons que nous ayons employé 8 cm³ d'acide N/10 pour saturer la morphine recueillie. On posera :

$$8 \times 0,0285 = 0,228$$

à quoi il faudra ajouter 0,0285 pour la morphine restée en solution, ce qui fait 0 gr. 2565, soit 10,26 %.

Voyons maintenant dans quelles limites le pourcentage serait affecté si nous prenions, comme l'indique la Pharmacopée britannique, 26 gr. de solution calcique au lieu de 25 gr. 928 que nous indique le dosage de l'extrait calcique. On aurait :

$$\frac{26 \times 0,228}{25,928} = 0,2286$$

$$0,2286 + 0,0285 = 0,2571, \text{ soit } 10,28 \%$$

1. A. GORIS et M^{lle} J. FOURMONT. Aperçus critiques sur le dosage de la morphine dans l'opium. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 343 et 344.

Nous venons de prendre un excès de solution calcique, prenons maintenant une quantité inférieure à 25 gr. 928, soit 25 gr. 75. On aurait alors :

$$\frac{25,75 \times 0,228}{25,928} = 0,2264$$

$$0,2264 + 0,0285 = 0,2549, \text{ soit } 10,19 \text{ \%/o.}$$

On voit donc que, en prenant des quantités de solution calcique supérieures ou inférieures à celle que l'on déduit de la quantité d'extrait calcique fourni par l'opium, on obtient des pourcentages en morphine qui ne varient que de 10,19 à 10,28, soit une différence de 0,09. Il est donc inutile de tant se tracasser pour ces variations dans le rendement en extrait calcique, variations limitées si l'on a soin d'opérer sur l'opium séché à + 100°. Les Anglais me semblent donc bien inspirés en ajoutant simplement 2 aux 50 parties de solution calcique correspondant à 5 gr. d'opium.

ERREUR PROVENANT DU CARBONATE DE CALCIUM MÉLANGÉ A LA MORPHINE

Le Codex, pas plus que la Pharmacopée britannique, ne tiennent compte de cette cause d'erreur. Pour le Codex qui fait opérer par pesée, l'erreur est négligeable. Elle l'est moins pour la Pharmacopée britannique qui prescrit un dosage volumétrique.

Pour faire disparaître cette cause d'erreur, on a proposé de reprendre la morphine, recueillie sur filtre, par l'alcool méthylique qui dissout cette morphine et laisse le carbonate de calcium sur le filtre. La morphine est ensuite dosée volumétriquement par l'acide N. 10, en présence de rouge de méthyle.

Cette opération est assez délicate. Mal exécutée, elle peut conduire à une erreur par défaut supérieure à l'erreur par excès à corriger. Les solutions alcooliques ont, en effet, l'inconvénient de grimper le long des parois des entonnoirs jusqu'à déborder à l'extérieur, d'où le rempart de vaseline qu'il faut leur opposer.

De plus, on est conduit à opérer le titrage en solution alcoolique; or, le virage des indicateurs n'est pas au même pH en solution alcoolique et en solution aqueuse, ce qui oblige à faire le titrage en deux temps. le deuxième après avoir ajouté de l'eau qu'il faut aussi faire bouillir au préalable pour en chasser CO² qui apporterait une perturbation.

Je me suis demandé s'il ne serait pas possible de supprimer cette reprise de la morphine par l'alcool méthylique et de la remplacer par l'emploi d'un nombre de correction fixe, comme on le fait pour la morphine restée dans la solution calcique. La chose est possible, ainsi que je vais le démontrer.

M'inspirant des résultats publiés par M. A. GORIS et M^{lle} J. FOURMONT (*loc. cit.*, p. 319) je trouve que, pour 2 gr. 50 d'opium, les quantités de

carbonate de calcium mélangées à la morphine correspondent à 0 cm³ 1 ou 0 cm³ 15 d'acide N/10, soit à 0 gr. 0028, ou à 0 gr. 0042 de morphine. Si nous retranchons ces nombres de 0,0285 représentant la morphine restée en solution calcique, nous obtenons 0 gr. 0257 et 0 gr. 0243. Remplaçant, dans les calculs précédents, le correctif d'addition 0,0285 par 0,0257 ou 0,0243, nous obtiendrons les deux séries suivantes :

| | |
|--|--------|
| Avec le nombre de correction | 0,0257 |
| I. 10,15 au lieu de | 10,26 |
| II. 10,17 — — — | 10,28 |
| III. 10,08 — — — | 10,19 |
| Avec le nombre de correction | 0,0243 |
| I. 10,09 au lieu de | 10,26 |
| II. 10,11 — — — | 10,28 |
| III. 10,03 — — — | 10,19 |

Selon que l'on emploiera l'un ou l'autre de ces deux nombres de correction, les différences dans le pourcentage seraient :

| | |
|-------------------|--------------------|
| Avec I. | 10,15-10,09 = 0,06 |
| Avec II. | 10,17-10,11 = 0,06 |
| Avec III. | 10,08-10,03 = 0,05 |

quantités tout à fait négligeables, ce qui démontre qu'il n'y a pas le moindre inconvénient à employer un nombre fixe de correction pour le carbonate de calcium mélangé à la morphine.

Nous avons vu plus haut que l'on ajoutait le nombre de correction 0,0285 pour compenser l'erreur par défaut provenant de la solubilité de la morphine dans la solution calcique. Je propose d'ajouter le nombre de correction 0,0042 pour compenser l'erreur par excès due à la présence du carbonate de calcium dans la morphine. Le véritable nombre de correction pour compenser ces deux erreurs serait $0,0285 - 0,0042 = 0,0243$.

Il suffira donc d'ajouter 0 gr. 0243 au poids de la morphine donné par le titrage pour avoir le poids de morphine contenu dans 2 gr. 50 d'opium, lequel multiplié par 40 donnera le pourcentage. Ces 2 gr. 50 d'opium devront toujours et invariablement être représentés par 26 gr. de solution calcique.

Ainsi modifié, le dosage de la morphine dans l'opium serait très simplifié. Il suffirait de dissoudre la morphine recueillie dans 20 cm³ d'acide N/10, d'additionner la solution et les eaux de lavage réunies de III à IV gouttes de solution de rouge de méthyle, de titrer, en retour, la quantité de morphine présente et d'ajouter 0,0243 au nombre trouvé pour avoir la quantité de morphine contenue dans 2 gr. 50 d'opium, laquelle multipliée par 40 donnera le pourcentage.

Deux points restent à fixer : 1° L'essai devra-t-il porter sur l'opium séché à + 100° ou sur un opium plus ou moins humide? Pour différentes raisons, j'opinerai en faveur de l'opium séché à + 100°.

2° Quel titre devra-t-on exiger? Je propose 9,8 à 10,2 comme le fait la Pharmacopée suisse. Pour le même opium séché à 60°, supposé contenir 4 % d'eau, le calcul indique que ce titre serait de 9,40 à 9,79 %.

En résumé, les propositions que je fais entraîneraient une grande simplification dans les manipulations. D'autre part, le calcul du pourcentage serait réduit à deux multiplications et une addition.

E. LÉGER,

Pharmacien honoraire des Hôpitaux de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

Sur la présence d'acide salicylique et d'acide phénylacétique dans la graisse acétono-soluble du bacille tuberculeux ⁽¹⁾.

L'odeur particulière et la coloration progressive des cultures de bacille tuberculeux font penser à la présence dans ce bacille de composés aromatiques.

BURGER ⁽²⁾ a cru pouvoir expliquer ces faits par la présence d'aldéhyde salicylique, sans d'ailleurs isoler ce composé. Cet auteur observa qu'une solution étherée de la graisse acétono-soluble du bacille tuberculeux abandonnée à l'eau le produit odorant, que la solution aqueuse ainsi obtenue se colore en rouge par le perchlorure de fer, brunit progressivement en milieu alcalin, et donne avec la phénylhydrazine un précipité huileux. Nous avons pu vérifier ces réactions, mais nous n'avons pas obtenu, comme BURGER, la recoloration de la fuchsine bisulfitee. D'ailleurs l'odeur de la solution aqueuse ne rappelle en rien celle de l'aldéhyde salicylique.

Tout récemment, R. J. ANDERSON et MELVIN S. NEWMAN ⁽³⁾ sont parvenus à isoler de l'acide anisique, ainsi qu'un pigment jaune, virant au rouge en milieu alcalin, auquel ils attribuent la formule C¹¹H⁹O³.

Mais, comme l'admettent ces auteurs, ces composés ne sont pas les seuls constituants aromatiques du bacille tuberculeux.

Nous avons pu le démontrer en isolant l'acide salicylique et l'acide phénylacétique.

1. Ce travail a fait l'objet d'une note présentée par M. GABRIEL BERTRAND à l'Académie des Sciences, le 22 janvier 1934.

2. BURGER (M.). Ein Beitrag zur Chemie des Tuberkelbacillenfettes. *Biochem. Zeitschr.*, 1916, **78**, p. 155-164.

3. ANDERSON (R. J.) et MELVIN S. NEWMAN. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli XXXIV. Isolation of a pigment and of anisic acid from the acetone-soluble fat of the human tubercle bacillus. *Journal of Biol. Chem.*, 1933, **101**, p. 773-779.

En faisant subir à 70 gr. d'acides gras totaux, provenant de la graisse acétone-soluble du bacille tuberculeux, un entraînement très lent par la vapeur d'eau, nous avons pu isoler, par traitement du distillat aqueux (6 L.), un mélange d'*acide myristique* et d'un produit jaune, qui peuvent être séparés grâce à l'insolubilité dans l'acétone du myristate de sodium. Nous ne parlerons pas de ce « pigment » isolé à l'état cristallisé et analysé par ANDERSON et NEWMAN.

De plus nous avons remarqué que les eaux qui s'accumulent dans le ballon distillatoire avec les acides gras non volatils donnent, après séparation, une coloration violette intense par action du perchlorure de fer dilué. Ces eaux ont été épuisées par l'éther jusqu'à disparition presque totale de la réaction au perchlorure de fer. Les solutions éthérées abandonnent à une solution de bicarbonate de sodium une partie acide, qui, isolée par les méthodes habituelles, pèse 0 gr. 93 et se présente sous forme d'une huile jaune, odorante, cristallisant partiellement après douze heures de repos. Ces cristaux n'ont pu être isolés directement, ni par action de divers solvants, ni par sublimation.

0 gr. 65 de ce produit ont été traités par l'éther de pétrole (Éb. 30°-50°) à l'ébullition.

Le résidu peu soluble, pesant 0 gr. 11, est coloré en brun et donne après plusieurs cristallisations dans le benzène des cristaux bien formés, mais encore légèrement colorés, même après décoloration au noir activé. Ce corps a été identifié à l'*acide salicylique* par les réactions suivantes : 1° un cristal déposé sur une goutte d'une solution de bicarbonate de sodium donne un dégagement gazeux très appréciable; 2° les solutions benzéniques présentent à la lumière de Wood la fluorescence caractéristique des corps de la série salicylique; 3° en solution aqueuse, il donne avec le perchlorure de fer dilué une coloration violette intense; 4° en chauffant un cristal de ce produit avec un mélange d'alcool méthylique et d'acide sulfurique, nous avons observé l'odeur caractéristique du salicylate de méthyle; 5° une solution aqueuse diluée donne par l'iode en présence de carbonate de sodium un précipité de tétraiododiphénylènequinone; 6° le point de fusion immédiat qui est de +158°3 ne subit pas de dépression après mélange avec l'acide salicylique. (N. B.).

N. B. — On peut aussi séparer l'acide salicylique par simple cristallisation dans le benzène du mélange acide brut. C'est ainsi que 0 gr. 27 de ce produit ont donné, après six cristallisations successives dans le benzène, 12 milligr. d'acide salicylique très bien cristallisé et parfaitement pur. Les cristaux adhèrent suffisamment à la paroi du ballon pour que les eaux-mères puissent être enlevées par simple décantation.

Cependant l'éther de pétrole convient mieux que le benzène pour le

fractionnement du mélange, l'acide salicylique y étant à peu près insoluble à froid.

La solution pétrolique, concentrée et refroidie, abandonne des cristaux mal formés, fondant entre $+ 125^{\circ}$ et $+ 130^{\circ}$. Après décantation, les eaux-mères sont évaporées dans une capsule. Il apparaît alors au fond de celle-ci des cristaux lamellaires, brillants, fondant entre $+ 70^{\circ}$ et $+ 71^{\circ}$, et ne donnant qu'une coloration rose très faible par le perchlorure de fer. Par contre, la partie qui grimpe le long de la capsule est plus jaune, d'aspect butyreux, et se colore intensément par ce réactif. Les cristaux lamellaires recueillis ont été purifiés par le procédé du « grimpage », jusqu'à ce que le liséré supérieur soit parfaitement blanc. Le point de fusion est alors uniformément de $+ 73^{\circ}5$ — $+ 74^{\circ}$, et le perchlorure de fer ne produit plus aucune coloration. Nous n'avons pu obtenir que 0 gr. 033 de ce produit, la méthode de purification employée entraînant des pertes importantes.

(Ce produit n'a pu être purifié par cristallisation dans l'eau. En effet, si on laisse refroidir une solution aqueuse de l'acide impur, on obtient, à côté de très belles aiguilles d'acide phénylacétique, un produit huileux qui n'a pu être éliminé malgré plusieurs recristallisations.)

Analyse. Subst. : 3 milligr. 743, CO² 9 milligr. 600, H²O 2 milligr. 055, C 69,91 %/100, H 6,45 %/100, O 23,94 %/100. Calculé pour (C⁶H⁵O)₂ : C 70,54 %/100, H 5,94 %/100, O 23,52 %/100.

Cryoscopie. 1^o Subst. : 0 milligr. 84; Camphre : 6 milligr. 29; Δt 39°. P. m. : 140,2; 2^o Subst. : 0 milligr. 58; Camphre : 3 milligr. 41; Δt = 53°. P. m. : 140,8. Calculé pour C⁶H⁵O² 136.

Notre produit est constitué de lamelles très fines, brillantes, solubles dans l'eau et dans tous les solvants organiques usuels.

Il présente l'odeur caractéristique de l'acide phénylacétique et décompose une solution de bicarbonate de sodium. Le mélange de notre produit avec un échantillon d'acide phénylacétique pur (P. F. : $+ 76^{\circ}5$) fond à $75^{\circ}5$.

Notre procédé ne nous a pas permis d'isoler l'acide anisique; mais les données d'ANDERSON et NEWMANN sont assez précises pour démontrer l'existence de ce composé dans la matière grasse du bacille tuberculeux.

Il est naturel de penser que ces acides ne figurent pas à l'état libre dans la matière grasse du bacille tuberculeux.

Ces recherches, si elles ont abouti à la découverte, dans le bacille tuberculeux, de composés de la série aromatique dont l'existence n'avait pas encore été signalée, n'ont cependant apporté l'explication, ni de l'odeur particulière de la graisse du bacille tuberculeux, fort différente de celle des acides anisique et phénylacétique, ni du brunissement progressif des cultures de ce bacille. Par entraînement à la vapeur de la

matière grasse non saponifiée, nous avons obtenu une essence très soluble dans l'éther de pétrole, présentant l'odeur typique de la graisse initiale. L'étude de cette essence fera l'objet d'un mémoire plus détaillé.

(Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris. Professeur : M. A. GORIS.)

NILS STENDAL.

Les plantes médicinales de l'Indochine. Un anthelminitique d'Asie : le « *Quisqualis indica* » L. (*) (Combrétacées).

J'aborde ici l'étude d'une plante médicinale de la zone tropicale, en partant à peu près exclusivement de détails relevés à son propos dans les médecines de la Chine et de l'Annam. Je ne crois pas que la littérature médicale européenne l'ait jamais signalée comme il convient ; mais, si elle peut être en Occident une plante aux vertus ignorées, en Extrême-Asie, elle est exploitée pour des vertus qui apparaissent réputées à bon droit. J'ai donc jugé utile de l'indiquer plus spécialement, après en avoir parlé dans un travail d'ensemble sur des plantes à valeurs rapprochées (*). Je le fais avec l'espoir qu'il sera sans doute possible, en attirant l'attention sur elle, de lui voir porter quelque jour un crédit justifié par d'utiles recherches, scientifiquement conduites, sur ses principes actifs et la valeur de son action.

Partout, en Indochine, la plante se présente comme une liane qui attire déjà la remarque : elle porte des fleurs très belles et son feuillage sombre est abondant. Ce sont là des raisons qui l'ont fait adopter dans les jardins des villes (plus particulièrement à Hanoï), où elle habille les portiques de nombreuses entrées et contribue à l'organisation heureuse de tonnelles et de buissons.

Elle peut s'acclimater en culture, mais elle est avant tout plante des brousses et surtout des haies auxquelles elle se suspend ; on la rencontre du sud au nord de l'Indochine. Dans la forêt cochinchinoise que coupe la voie ferrée, elle s'agrippe aux bambous épineux des fourrés en bordure. Autour des lagunes (celle de Lang cô), au bord des fleuves

1. Son nom lui vient, dit-on, de ce qu'un célèbre botaniste, ne sachant quel nom lui donner, la nomma « tel quel de l'Inde ». — G. DUMOUTIER, *Essais sur les Tonkinois*. Hanoï-Haiphong, 1908, p. 289 (Cité par PERROT et HURRIER, *Matière médicale et pharmacopée sino-annamites*. Paris, 1907, p. 135).

2. ALBERT SALLET. Les vers intestinaux, leurs traitements dans les thérapeutiques annamite et sino-annamite. Extrait du *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine* Hanoï, n° 1, janvier 1928, 80 pages.

(le Fleuve des Parfums), dans la campagne de Hué vers les tombeaux royaux, et dans l'ouest du Hà tinh et du Nghé an, elle couvre d'innombrables talus en quête d'un support susceptible de l'élever. Dès qu'il est trouvé, elle sait, grâce à lui, s'étendre largement sans aucune discrétion pour les végétations voisines et tout à leur préjudice.

Mais dans les jardins ou dans les brousses, aux époques de floraison, ses fleurs tombent en grappes lâches, aux tons variés et variables, courant du blanc presque pur, à peine teinté, jusqu'au grenat léger, velouté. Les longs tubes des corolles dégagent un parfum précis, un peu musqué, très doux.

Le peuple annamite, dans les régions où la plante prospère, lui donne le nom de *cây trun*, c'est « la plante rugueuse qui se contracte ou qui s'enroule » (*). Les livres des médecines d'Annam reportent, à côté de la désignation populaire, une dénomination reproduisant les caractères chinois qui lui viennent du grand pays. On l'inscrit sur le nom de *Sú quàn tu* (2), expression que l'on pourrait traduire littéralement « graine des ambassadeurs ». Cependant le *Y hóc*, livre des thérapeutiques de la Chine, dans une mention que relèvent les manuels d'Annam, attribue cette dénomination au fait qu'un très ancien médecin du nom de KHOACH SU QUAN, le premier sans doute faisant emploi médicinal des fruits de la plante, aurait guéri la maladie dont son jeune fils était atteint. Ces fruits auraient été dès lors les « fruits de (Maître) SU QUAN ».

En ce qui concerne le classement botanique de cette liane, sa situation est précise : elle prend place parmi les espèces du genre *Quisqualis* L., relevant de la famille des Combrétacées. Il s'agit du *Quisqualis indica* L. dont M. F. GAGNEPAIN a donné une très précise description dans la *Flore générale de l'Indochine* (3).

1. On a voulu établir un rapprochement trop étroit entre le nom de la plante *trun* (au Tonkin, on prononce sur variation dialectale *giun*) et le nom de l'ascaris qui est *trân* (Tonkin : *giân*), rapprochement auquel pourrait prêter la vertu des fruits de la plante. Ainsi l'on a traduit maintenant « plante contre les vers », « plante anthelmintique ». Sans doute appelle-t-on également notre *cây trun*, *cây thuốc trùn* « la plante remède (contre les vers) ascaris » ; *trun* et *trùn* constituent deux phonétiques absolument distinctes sans raccord possible de signification.

2. On dit abrégativement *Quàn tu*, et sans doute pour dégager l'origine de plantes en provenance d'un habitat humide on donne la variante *Thuy quàn tu*, « le *quàn tu* d'eau ».

3. LECOMTE, *Flore générale de l'Indochine*, 2 (F. GAGNEPAIN, Combrétacées) Paris, 1920, p. 776-777.

Synonymes : *Quisqualis villosa* ROXB., *Q. pubescens* BURM., *Q. ebracteata* BEAUV., *Q. Loureiri* G. DON, *Q. sinensis* LINDBL., *Q. longiflora* PRESL.

Les Combrétacées médicinales indochinoises groupent leurs valeurs dans trois genres péninsulaires, *Terminalia*, *Combretum*, *Quisqualis*. Les espèces relevant du premier de ces genres (*Terminalia Chebula* RETZ., *T. Catappa* L., *T. bellerica* ROXB.) fournissent les Myrobolans ; les *Combretum* (*C. trifoliatum* VENT., *C. extensum* ROXB., *C. quadrangulare* KUNZ) sont dans leurs divers détails, toniques, astringents, modificateurs. Encore doit-on vraisemblablement rapporter au genre une plante qui

PROPRIÉTÉS MÉDICINALES. — Ceux des Européens qui, vivant autrefois dans la vieille Cochinchine, ont pris contact avec les éléments médicaux si nombreux tirés de la flore du pays ont naturellement remarqué la liane du *Quisqualis* et relevé la valeur thérapeutique de ses fruits. C'est ainsi que le P. LOUREIRO (*) a su résumer leur action antivermineuse et que M^{re} TABERD (2) a pu dire de la plante entière : *Astringens, anthelmintica, nephretica*, ajoutant à l'adresse des graines : *nuclei prosunt contra vermes et rachitem puerorum*.

Si les propriétés des détails autres que le fruit s'avèrent moins dans la connaissance du peuple et des médecins d'Annam qui n'en pratiquent guère l'emploi, il n'en est pas moins assuré que les graines du *Quisqualis* ont une action parfaitement reconnue et appréciée dans les thérapeutiques traditionnelles d'Extrême-Orient. Ces graines ont une belle place dans les Pharmacopées chinoise, annamite et indienne, chacune vantant les propriétés de ce produit végétal dont l'efficacité a été maintes fois constatée. Le *Sú quàn tú* constitue un remède de choix dans les affections infantiles imputables étiologiquement aux divers parasitismes intestinaux et plus particulièrement au parasitisme ascarié. Ces graines constituent la base particulièrement active des très nombreuses formules des médecines anthelminthiques en association, parfois simples, souvent extrêmement complexes, les unes et les autres généralement estimées dans l'Est asiatique et les archipels de son voisinage. Car l'aire de dispersion de la plante paraît comprendre le continent indien, l'Indochine, la Chine et les terres de l'Insulinde.

Cependant, cette médication par les graines de ce *Quisqualis*, sur action ascariécide spécialisée, aurait également une heureuse efficacité dans d'autres affections intestinales, et l'on atteindrait de cette manière certaines entérites se manifestant par des douleurs, de la diarrhée ou bien sous une forme dysentérique. L'École chinoise a indiqué, en plus des choses de la pratique annamite, que l'emploi du *Sú quàn tú*, lorsque les urines présentent un trouble abondant, rend celles-ci rapidement claires. Dans ce cas, on fait absorber la décoction du fruit et c'est sous

s'avère d'un précieux renfort thérapeutique : elle est d'origine cambodgienne sans certitude de classement botanique, mais considérée par les indigènes du lieu de même que par les Européens qui lui ont fait foi comme une arme héroïque dans le traitement des anciennes diarrhées et des dysenteries tenaces. On nomme la plante au Cambodge *Preah phneau*; ce sont les écorces qui sont d'emploi et on peut affirmer (constatations médicales faites) qu'elles ont su réussir là où bien souvent les médecines accréditées avaient été sans succès.

De trois *Quisqualis* qui vivent en Indochine (*Q. Pierrei* GAUN., *Q. dumiflora* WALL., *Q. indica* L.), le seul qui soit utilisé dans les thérapeutiques sino-annamites est le *Q. indica*, celui de notre étude.

1. JOAO DE LOUREIRO. *Flora cochinchinensis*. Lisbonne. 1790, p. 274.

2. M^{re} TABERD. *Hortus floridus Cocincinae*. In *Dictionarium annamitico-latinum*, 1832.

un mode d'administration semblable que l'on obtiendrait de ce même produit de très heureux effets dans les divers cas de leucorrhée.

MATIÈRE MÉDICALE. — En matière médicale on justifierait le fruit du *Quisqualis indica* de la façon suivante : « Fruit ovale, aigu sur ses pôles, mesurant 3 à 5 cm. de longueur sur un maximum d'épaisseur de 2 ou 3 cm. Sa coque est résistante et, lorsqu'elle est sèche, elle est d'un gris noirâtre brillant. Elle porte en longueur cinq côtes saillantes. Cette coque abrite une graine allongée en forme de fuseau ('). »

EMPLOI. — Les livres et les manuscrits légués qui traitent des ressources végétales de la Chine ou de l'Annam, médicalement utilisables, en rappelant les formules admises populairement et les préparations habituelles du *Quisqualis*, reconnaissent la saveur douce de la plante, le principe chaud de son fruit et l'innocuité absolue qu'il présente, puisqu'il ne renferme aucun poison. Tous les auteurs prescrivent de faire subir aux fruits que l'on veut employer un traitement préliminaire : on débarrasse l'amande de son écorce après avoir fait griller le fruit entier. Mais avant de réduire cette amande en farine utilisable, on doit la débarrasser soigneusement de ses deux extrémités : on recommande cette chose instamment pour des raisons particulières.

Cette recommandation expresse fait du reste partie de tout un lot d'indications spéciales, dont quelques-unes sont plus ou moins formelles, et intéressent les préparations et les modes d'utilisation des *Sú quàn tá*.

1° Les remèdes à base de *Sú quàn tá* doivent être absorbés à jeun.

2° Les graines ne doivent pas être grillées longtemps à l'avance, mais seulement au moment d'être employées, car la farine, préparée à l'aide de graines qui ont attendu emploi après avoir été grillées, devient inévitablement huileuse et ne saurait convenir aux préparations, sa qualité d'action demeurant altérée.

3° On ne doit user que d'eau de riz pour aider à l'absorption des graines de *Quisqualis indica* soit seules, soit mélangées. Les autres liquides utilisés, ou bien seraient moins profitables, ou bien pourraient causer certains ennuis ; c'est ainsi que l'eau de thé doit être absolument proscrite sous peine de voir se développer de graves dérangements d'entrailles.

4° On recommande d'associer aux graines de *Sú quàn tá* des graines de *Phi tú* [*Torreya nucifera* SIEB] ('). La préparation que l'on obtient par

1. DUMOUTIER compare ce fruit à celui du hêtre (*loc. cit.*), simple rapport de forme peut-être : le fruit du *Q. indica* étant beaucoup plus volumineux.

2. *Phi tú* (on dit aussi *Phi thiét*) désigne deux espèces suivant que le produit est de Chine ou appartient aux matières médicinales de l'Annam. Dans la plupart des cas il s'agit de la plante chinoise, le *Torreya nucifera* SIEB et Zucc. Le *Phi tú* annamite est identifié *Cordia bentamensis* BLUME et son appellation vernaculaire est *cây ngút* (*gút*).

ce mélange possède un goût meilleur, plus sucré et elle serait particulièrement efficace contre les parasites intestinaux de toute espèce.

5° On ne doit pas dépasser les doses autorisées de *Q. indica* (et cependant la posologie de cette espèce médicinale est assez librement comprise) sous peine de voir apparaître des malaises accompagnés de nausées et de vomissements, sans compter la gêne possible d'un hoquet tenace (*).

6° Ce hoquet peut survenir à la suite de doses cependant réduites, surtout lorsque les extrémités des graines n'ont pas été sérieusement éliminées ou bien lorsqu'il est resté en adhérence à l'amande certains débris de la peau qui la recouvrait, au moment où l'on a procédé à l'opération du broyage (**).

7° Le *Sú quàn tú* réduit peut être utilisé seul; cependant on conseille son emploi en association comme étant préférable, mais on spécifie de ne pas l'utiliser lorsqu'on n'est pas assuré de se trouver en présence d'un parasitisme ascaridien.

8° Il est certaines périodes durant lesquelles l'absorption des préparations médicinales de *Quisqualis indica* reste plus efficace : c'est ainsi que l'on recommande de prendre l'une ou l'autre des formules auxquelles il contribue, le dixième jour du premier mois (les vers sont expulsés morts), ou encore dans la première quinzaine de chacun des mois de l'année, pour des raisons relevant de croyances propres au pays (**).

La farine préparée de *Sú quàn tú* est incorporée généralement à des poudres mélangées ou agglutinées à l'aide de liquides ou de sucre, pour être répartie en pilules, de prise plus commode. Il est une forme populaire plus parfaitement admise, surtout pour les enfants. Elle présente la médecine dans un pain réduit, à pâte sucrée, que l'on nomme du nom de son produit constitutif essentiel : *bánh trung* « pain de quisqualis ». C'est le *pain médicinal anthelminitique*, et ce pain est de partout : la

1. Rapportant « les étonnantes propriétés vermifuges de ces fruits », PENNOT et HUBAERT indiquent aussi, pour les mêmes causes, le même inconvénient (*loc. cit.*).

2. Parmi plusieurs traitements des vers intestinaux relevés dans la médecine populaire de Java, l'emploi des fruits du *wedani* se recommande. Le *wedani* n'est autre que le *Quisqualis indica* et les formules qui l'intéressent sont à peu près identiques à celles que nous découvrons en Annam. On y trouve les mêmes indications, les mêmes recommandations et en particulier une observation parallèle au sujet de l'apparition possible du hoquet, lorsqu'il y a eu faute dans la préparation (M^{me} KLOPPENBURG, *Indische Pflanzen, Früchte* enz. Samarang Soerabaya, 1913, p. 121).

Une croyance populaire recueillie à Vinh veut que le hoquet soit évité quand il y a absorption d'un nombre impair de graines.

3. Une croyance populaire attribue une activité infiniment plus grande au médicament anthelminitique lorsque celui-ci est pris dans la deuxième partie du mois (et généralement la prise doit en être opérée à la cinquième veille). On dit que les ascaris ne tiennent pas constamment une même position dans l'intestin : c'est ainsi qu'ayant la tête en bas durant toute la première partie du mois, ils se placent tête relevée durant la deuxième quinzaine, rendus de cette manière plus accessibles aux médicaments qui peuvent les atteindre ainsi directement.

réclame chinoise le livre sous le nom de « pain *cam tich* » en spécialités confectionnées par de grandes maisons. En pays annamite, il appartient au petit colportage et se vend sur les marchés. Mais, que ce soit le « pain *cam tich* » (*) des spécialités importées de la Chine élégamment présentées sous forme de cônes diversement colorés ou de biscuits plats, ou que ce soit le « pain *trung* » de fabrication annamite populaire, il faut estimer que les formules de leur composition opèrent sur des éléments à peine différents. J'ai étudié la formule de l'un d'eux dans une note spéciale (*).

POSOLOGIE. — Les doses *pro die* que l'on indique sont des plus larges, elles varient suivant la gravité des cas à traiter et selon les sujets. On donne aux enfants la moitié des doses consenties aux adultes. J'ai relevé les quantités extrêmes de 2 gr. et de 12 gr. Cependant les livres classiques indiquent les poids suivants : 1 *dông* (3 gr. 90) pour les traitements infantiles et 2 *dông* (7 gr. 80) pour les grandes personnes. Le manuscrit des médecines du Trung viêt (Annam) porte la dose populaire de deux ou trois fruits (*).

ALBERT SALLET.

A CONSULTER :

RUMPHIUS. — *Flore d'Amboine*.

BOUTON. — *Plants of Mauritius*.

WATT. — *Dictionary economic products of India*.

PARDO DE TAVEIRA. — *Plantas medicinales de Filipinas*, Madrid, 1892, p. 134.

CREVOST et PETELOT. — *Catalogue des produits de l'Indochine*, t. V, fasc. I. Hanoi, 1928, p. 175.

SOUBEIRAN et DABRY DE THIERSANT. — *La matière médicale chez les Chinois*. Paris, 1873, et les auteurs qu'ils citent : TATARINOFF, HANBURY, PORTER SMITH.

FRA MICHE (R. P. MARTIN). — *Sach thuốc*. Hanoi, 1928, p. 20.

Livres chinois et annamites : *Lối công bao che*; *Ban thao cang muc*; *Trung viêt nam duoc*.

1. *Cam tich* désigne une affection gastro-intestinale déterminée par l'abus des sucreries et confondue ordinairement avec le para-itisme vermineux. Elle se révèle par des douleurs sans diarrhée, coliques sèches. Sous cette désignation, on englobe encore, il est vrai, les athrepsies, les anémies, les cachexies, en un mot, toutes les affections par déficience attaquant le jeune âge.

A l'occasion des « pains *cam tich* », je puis porter le témoignage de familles européennes fixées depuis longtemps en Indochine qui m'ont affirmé l'action heureuse de ces pains sucrés sur les jeunes enfants. Ces pains sont acceptés de la manière la plus facile.

2. A. SALLET. Le *Binh trung*, pain médicinal anthelminitique. Extrait du *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indoc.*, n° 5, mai 1928, p. 7.

3. MM. J. MAHEU et R. WEITZ ont présenté à la Société de Pharmacie de Paris séance du 9 novembre 1932, une note préliminaire sur des fruits vermifuges fournis par les genres *Combretum* et *Quisqualis*. Un mémoire à ce sujet paraîtra dans un prochain numéro de ce Bulletin.

Contribution à l'étude des méthodes de numération
des microbes
Dénombrement des colonies développées
sur milieux nutritifs solidifiés.

[Suite et fin ⁽¹⁾.]

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — ESSAIS PRÉLIMINAIRES.

A. — *L'agitation en présence de billes de verre est-elle plus favorable à l'homogénéité des émulsions que la simple agitation des liquides?*

Afin de voir si la répartition des germes dans les suspensions microbiennes était rendue plus homogène par l'agitation en présence de billes de verre, nous avons effectué simultanément deux séries d'essais absolument semblables, mais les uns en présence, et les autres en l'absence de billes de verre :

Les germes choisis pour ces essais furent le *B. coli* et le staphylocoque doré.

Selon la technique précédemment décrite, nous avons préparé une émulsion des germes en expérience, que nous appellerons « suspension initiale », ou (S. I.). Nous l'avons divisée en deux parties égales que nous avons placées dans deux fioles d'ERLENMEYER stériles, l'une vide, et l'autre contenant des billes de verre. Chacune des deux suspensions initiales ainsi obtenues a ensuite été soumise à trois dilutions successives au 1/100, selon le schéma ci-dessous. Enfin, chacune des dilutions finales $\left(\frac{\text{S. I.}}{1.000.000}\right)$ a été diluée une dernière fois de façon que 1 cm³ contint finalement un nombre de germes compris entre 10 et 400 environ. Le taux de cette toute dernière dilution variait selon la concentration présumée de la suspension initiale; nous l'avons d'ailleurs indiqué, pour chaque essai, dans les tableaux ci-dessous.

Les boîtes de PÉTRI ont été préparées en triple exemplaire pour chaque série de dilutions.

Pour un même essai, on avait donc finalement trois boîtes correspondant aux dilutions effectuées sans billes et trois boîtes correspondant aux dilutions faites en présence de billes de verre.

Le schéma ci-contre représente le type d'un essai.

1. Voir ce *Bulletin*, 1934, 41, p. 7.

Nous avons ainsi effectué trois essais successifs avec le staphylocoque et trois essais successifs avec le colibacille.

Les résultats obtenus dans ces essais sont donnés dans les tableaux suivants (tableau I et II). On y trouvera le nombre de colonies déve-

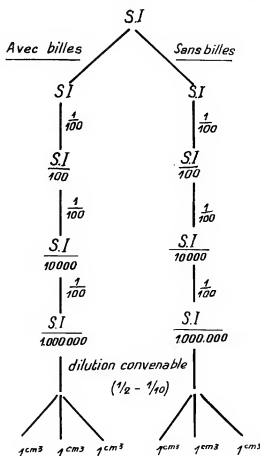


SCHÉMA I.

loppées par boîte, le taux de la dilution totale réalisée, et le nombre de germes par centimètre cube de la suspension initiale.

Les valeurs données dans ces tableaux nous permettent de constater que la présence de billes de verre ne semble pas influencer beaucoup les résultats des essais. Il est même remarquable que, dans les essais effectués avec le *B. coli*, nous avons obtenu exactement le même résultat final avec les deux séries de dilutions.

TABLEAU I. — *Influence de la présence des billes de verre, durant l'agitation des émulsions microbiennes, sur l'homogénéité de ces émulsions.*

| | ESSAIS RÉALISÉS AVEC LE STAPHYLOCOQUE DORÉ | | | | | |
|--|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Essai 1 | | Essai 2 | | Essai 3 | |
| | Avec billes | Sans billes | Avec billes | Sans billes | Avec billes | Sans billes |
| Nombre de colonies par boîte | 90 | 100 | 384 | 449 | 274 | 302 |
| | 83 | 108 | 380 | 404 | 245 | 259 |
| | 77 | 131 | 439 | 412 | 245 | 331 |
| Taux final de l'ensemble des dilutions | 1/1.000.000 | 1/1.000.000 | 1/500.000 | 1/500.000 | 1/1.000.000 | 1/1.000.000 |
| Nombre de germes par centimètre cube de S.L. | 83.300.000 | 113.000.000 | 200.500.000 | 210.000.000 | 254.660.000 | 297.330.000 |

TABLEAU II.

| | ESSAIS RÉALISÉS AVEC LE « B. COLI » | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Essai 1 | | Essai 2 | | Essai 3 | |
| | Avec billes | Sans billes | Avec billes | Sans billes | Avec billes | Sans billes |
| Nombre de colonies par boîte | 22 | 28 | 154 | 181 | 386 | 379 |
| | 12 | 20 | 166 | 148 | 368 | 432 |
| | 48 | 14 | 175 | 166 | 427 | 368 |
| Taux final de l'ensemble des dilutions | 1/10.000.000 | 1/10.000.000 | 1/2.000.000 | 1/2.000.000 | 1/1.000.000 | 1/1.000.000 |
| Nombre de germes par centimètre cube de S.L. | 173.200.000 | 206.600.000 | 330.000.000 | 330.000.000 | 393.660.000 | 393.000.000 |

La présence des billes de verre ne se montre donc pas absolument indispensable pour obtenir une répartition homogène des germes. Toutefois, considérant cette présence comme un facteur de sécurité, nous avons continué à l'utiliser dans nos essais. Ceci nous semble d'autant plus indiqué que les microbes auxquels nous nous sommes adressés dans nos expériences (*B. coli*, staphylocoque) sont facilement dissociables. Il n'en est pas de même pour d'autres microbes capables, par exemple, de donner des voiles.

Par ailleurs, pour voir si l'agitation, à la main, en présence de billes de verre, ne risquait pas d'altérer les germes, nous avons préparé des émulsions microbiennes en présence de billes de verre, et nous les avons agitées durant des temps régulièrement croissants, avant de les ensemercer sur boîtes de PÉTRI. Puis nous avons comparé les résultats obtenus pour une même émulsion agitée pendant des temps différents.

B. — *Influence du temps d'agitation des suspensions microbiennes, en présence de billes de verre, sur les résultats de l'essai.*

Les espèces microbiennes utilisées pour ces essais furent le staphylocoque doré, le *b. pyocyanique* et le *B. coli*.

Selon la technique précédemment décrite, nous avons préparé une émulsion des germes en expérience, par agitation de cinq minutes, en présence de billes de verre, puis nous l'avons suffisamment diluée pour qu'elle contienne par centimètre cube un nombre de germes compris entre 10 et 400 environ.

C'est cette dilution finale que nous avons agitée, en présence de billes de verre, durant des temps variables (une minute, cinq minutes, dix minutes, quinze minutes), avant d'y effectuer des prélèvements (de 1 cm³) destinés à l'ensemencement des boîtes.

Ainsi, une première série de boîtes a été préparée après agitation d'une minute. Une deuxième série de boîtes a été préparée après agitation de cinq minutes (soit quatre de plus que la précédente). Une troisième série de boîtes a été préparée après agitation de dix minutes (soit cinq de plus que la précédente). Une quatrième série de boîtes a été préparée après agitation de quinze minutes (soit cinq de plus que la précédente).

Nous n'avons pas dépassé le temps d'agitation de quinze minutes, craignant l'intervention possible de facteurs étrangers à l'agitation, et susceptibles de modifier le nombre des germes (multiplication des germes, destruction par le liquide de dilution, etc.).

Les valeurs données dans le tableau suivant (tableau III) représentent la concentration en germes des suspensions microbiennes agitées durant des temps différents.

TABLEAU III. — Influence du temps d'agitation des suspensions microbiennes en présence de billes de verre (nombre de germes par centimètre cube d'une suspension).

| TEMPS d'agitation en minutes | 1 ^{re} SÉRIE D'ESSAIS | | | | 2 ^e SÉRIE D'ESSAIS | | | | 3 ^e SÉRIE D'ESSAIS | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------|----------------|-------------|-------------------------------|------------|---------------|------------|-------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| | Staphylocoque | | <i>B. coli</i> | | <i>B. pyocyaneus</i> | | Staphylocoque | | <i>B. coli</i> | | Staphylocoque | |
| | 4 | 5 | 10 | 15 | 4 | 5 | 10 | 15 | 4 | 5 | 10 | 15 |
| 4 | 132.000.000 | 99.300.000 | 373.000.000 | 431.000.000 | 56.000.000 | 46.000.000 | 37.000.000 | 47.000.000 | 95.000.000 | 197.000.000 | 276.000.000 | 293.000.000 |
| 5 | 446.000.000 | 92.600.000 | 321.200.000 | 492.000.000 | 46.000.000 | 37.000.000 | 37.000.000 | 47.000.000 | 97.000.000 | 221.000.000 | 280.000.000 | 258.000.000 |
| 10 | 164.000.000 | 95.000.000 | 361.200.000 | 380.000.000 | 46.000.000 | 37.000.000 | 37.000.000 | 47.000.000 | 100.000.000 | 231.000.000 | 231.000.000 | 231.000.000 |
| 15 | 158.000.000 | 101.000.000 | 301.200.000 | 494.000.000 | 46.000.000 | 37.000.000 | 37.000.000 | 47.000.000 | 110.000.000 | 226.000.000 | 226.000.000 | 226.000.000 |

L'examen de ces valeurs nous permet de constater les faits suivants :

1^o Dans la limite des temps considérés (1' — 15'), temps non dépassés en pratique, et dans les conditions où l'agitation a été faite (agitation à la main, vive mais non brutale), l'influence exercée par la durée de l'agitation sur les résultats de l'essai n'est pas très marquée. L'écart entre les valeurs trouvées pour les différents temps et pour une même émulsion microbienne ne semble guère, en effet, dépasser le cadre des erreurs expérimentales inhérentes à la technique même ;

2^o L'augmentation graduelle du temps d'agitation ne modifie pas d'une façon régulière les résultats des essais. En effet, les valeurs les plus fortes sont obtenues, parfois avec les temps d'agitation les plus courts (*B. pyocyaneus* : essais 1 et 2, *B. coli* : essai 2), parfois avec les temps d'agitation les plus longs (*Staphylocoque* : essais 2 et 3, *B. coli* : essai 1), parfois avec des temps d'agitation moyens.

En conclusion, nous n'avons aucune raison d'adopter en pratique, pour nos essais, un temps d'agitation trop prolongé. C'est pourquoi nous nous sommes arrêtés au temps moyen de cinq minutes.

Les essais préliminaires exposés ci-dessus ayant fixé les conditions à adopter pour bien conduire la technique, nous avons alors recherché si cette technique, conduite avec soin, était susceptible de fournir des résultats réguliers. Ces essais constituent la deuxième partie de notre exposé expérimental.

II. — EXPÉRIENCES EFFECTUÉES EN VUE D'APPRÉCIER LE DEGRÉ DE RÉGULARITÉ DE LA MÉTHODE DES PLAQUES.

Afin d'apprécier le degré de régularité de la méthode des plaques, conduite avec toutes les précautions utiles, nous avons cherché si des dilutions absolument semblables, effectuées à partir d'une même suspension microbienne initiale (S. I.), mais faites séparément, donnaient des résultats identiques.

L'expérience a été effectuée avec les trois espèces bactériennes : staphylocoque, b. pyocyannique et *B. coli*, et, pour chacune de ces espèces, on a réalisé trois séries d'essais.

La suspension initiale (S. I.) ayant été préparée selon la technique précédemment décrite, on a procédé de la façon suivante à la préparation des dilutions :

1 cm³ de la suspension initiale S. I. a été prélevé et dilué à 100 cm³, dans un ballon contenant de l'eau distillée stérile et des billes de verre. Cette première dilution $A = \left(\frac{\text{S. I.}}{100} \right)$ représentait le chef de file de dilutions qui furent effectuées graduellement à partir d'elle :

A', dilution de A au 1/100 $\left(\text{ou } \frac{\text{S. I.}}{10.000} \right)$.

A'', dilution de A' au 1/100 $\left(\text{ou } \frac{\text{S. I.}}{1.000.000} \right)$.

Deux autres prélèvements de 1 cm³, dans la suspension initiale (S. I.), furent soumis à des dilutions absolument semblables, fournissant deux autres séries de dilutions : B-B'-B'' et C-C'-C'', respectivement identiques à A-A'-A''.

Finalement, les dilutions A'', B'' et C'', qui représentaient toutes trois une dilution de la suspension initiale S. I. au 1/1.000.000, furentensemencées en boîtes de Pétri, à raison de 1 cm³ par boîte.

Si donc la technique des plaques était absolument parfaite, le nombre des colonies développées sur toutes ces boîtes aurait dû être constant. Il était bien évident que ceci ne se réaliserait pas. Mais on pouvait considérer la technique comme suffisamment régulière si le nombre des colonies développées sur les différentes boîtes était assez voisin.

Nous donnons ci-après le schéma de cet essai et, dans le tableau IV, les résultats obtenus :

Les nombres donnés dans ce tableau représentent la concentration en germes de la suspension initiale S. I., calculée d'après le nombre de colonies fournies par 1 cm³ des diverses dilutions (A''-B''-C'').

L'examen des valeurs contenues dans ce tableau nous permet de constater que les résultats sont d'une régularité non seulement suffi

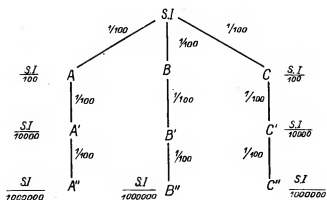


SCHÉMA II.

TABLEAU IV. — Résultats obtenus avec des dilutions semblables, faites séparément, à partir d'une même suspension microbienne.

| DILUTIONS UTILISÉES | NOMBRE DE GERMES PAR CENTIMÈTRE CUBE de la suspension initiale | | | | | |
|---|--|---|----------------|--|-----------------------|--|
| | <i>Staphylocoque</i> | Pourcentage d'écart avec le nombre moyen | <i>B. coli</i> | Pourcentage d'écart avec le nombre moyen | <i>B. pyocyanique</i> | Pourcentage d'écart avec le nombre moyen |
| <i>Série d'essais 1 :</i> | | | | | | |
| A'' | 182 500 000 | 0,9 | 54 500 000 | 27 | 194 000 000 | 3 |
| B'' | 180 500 000 | 0,09 | 30 000 000 | 29 | 193 000 000 | 3 |
| C'' | 179 000 000 | 0,9 | 44 500 000 | 4 | 174 000 000 | 6 |
| <i>Série d'essais 2 :</i> | | | | | | |
| A'' | 26 000 000 | 3,6 | 73 500 000 | 3,8 | 266 000 000 | 7 |
| B'' | 32 000 000 | 17 | 73 000 000 | 5 | 309 000 000 | 7 |
| C'' | 24 000 000 | 12 | 85 000 000 | 10 | 286 000 000 | 0,3 |
| <i>Série d'essais 3 :</i> | | | | | | |
| A'' | 101 200 000 | 7 | 70 000 000 | 17 | 266 000 000 | 0,3 |
| B'' | 111 600 000 | 2,2 | 99 000 000 | 16 | 298 000 000 | 11 |
| C'' | 114 400 000 | 5,7 | 86 000 000 | 1 | 238 000 000 | 11 |
| Pourcentage d'écart avec le nombre moyen. | | { Minimum 0,09 { Moyen 7,8 { Maximum 29 | | | | |

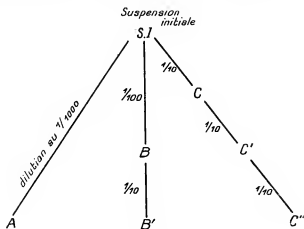
sante, mais très satisfaisante. Le pourcentage d'écart, avec le nombre moyen obtenu, oscille, en effet, entre 0,09 % et 29 %, et il est, dans la plupart des cas, inférieur à 10 % (il est de 7,8 % en moyenne). De plus, ce qui est assez remarquable, le pourcentage d'écart est souvent identique ou presque, pour deux chiffres d'un même essai.

La troisième partie de notre exposé expérimental a trait à l'influence exercée sur les résultats de la méthode des plaques par le *mode de dilution* des suspensions microbiennes.

III. — EXPÉRIENCES EFFECTUÉES EN VUE D'ÉTUDIER L'INFLUENCE DU MODE DE DILUTION SUR LES RÉSULTATS DE LA « MÉTHODE DES PLAQUES ».

A. — *Influence de dilutions globales semblables, mais effectuées de façons différentes.*

Dans une troisième série d'essais, nous avons cherché à voir si des



SCHEMA III.

dilutions globales semblables, mais effectuées de façons différentes, à partir d'une même suspension initiale, donnaient les mêmes résultats.

Partant d'une même suspension microbienne initiale (S. I.), on effectua trois séries de dilutions (A-B'-C''), toutes fournissant finalement une dilution au 1/1.000 de la suspension initiale. Ces trois séries de dilutions étaient établies de la façon suivante :

La série A comportait une dilution directe au 1/1.000 de la suspension initiale (S. I.)

La série B' comportait une dilution de S. I. au 1/100 = B et une dilu-

TABLEAU V. — Influence de dilutions globales semblables, effectuées de façons différentes, à partir d'une même suspension initiale.

| MODE de dilution | STAPHYLOCOQUE | | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen | B. COLI | | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen | B. PYOCYANIQUE | | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen |
|---------------------|------------------------------------|--|---|------------------------------------|--|---|------------------------------------|--|---|
| | Nombre de colonies par boîte | Nombre de germes par centimètre cube de S. L. | | Nombre de colonies par boîte | Nombre de germes par centimètre cube de S. L. | | Nombre de colonies par boîte | Nombre de germes par centimètre cube de S. L. | |
| A | 26-39-44 | 35 000 | 23 | 9-21-15 | 5 000 | 34 | 145-164-188 | 165 000 | 7 |
| B' | 64-49-70 | 58 000 | 26 | 18-21-24 | 7 000 | 4 | 158-162-160 | 156 000 | 1,9 |
| C' | 54-35-35 | 45 000 | 2 | 8-12-10 | 40 000 | 40 | 138-149-128 | 138 000 | 9 |
| A | 33-45-28 | 35 000 | 43 | 57-40-11 | 46 400 | 6 | 69-67-68 | 68 000 | 47 |
| B' | 82-77-63 | 74 000 | 19 | 23-41-26 | 30 000 | 30 | 201-170-206 | 192 000 | 47 |
| C' | 85-72-76 | 78 000 | 25 | 53-50-51 | 53 000 | 23 | 132-136-125 | 131 000 | 0,7 |
| A | | | | 28-30-37 | 34 000 | 36 | 174-118-158 | 150 000 | 16 |
| B' | | | | 46-50-54 | 50 000 | 2 | 235-202-213 | 216 000 | 20 |
| C' | | | | 72-56-70 | 66 000 | 34 | 168-192-179 | 176 000 | 2 |

tion au 1/10 à partir de cette dernière = B'.

La série C' comportait trois dilutions successives au 1/10, à savoir :

La première C effectuée à partir de la suspension initiale. La seconde C' effectuée à partir de C. La troisième C'' effectuée à partir de C'.

Le schéma III (p. 85) permet de comprendre facilement le dispositif de l'essai.

Finalement, trois prélèvements de 1 cm³ étaient effectués dans chacune des dilutions A, B' et C'', et ensemencés en boîtes de PÉTRI.

L'expérience fut effectuée sur les trois espèces bactériennes utilisées dans les essais antérieurs. Elle fut renouvelée deux fois sur le staphylocoque et trois fois sur chacun des deux autres germes.

Les résultats obtenus dans ces essais sont donnés dans le tableau V. On y trouve le nombre de colonies développées sur les trois boîtes, correspondant à chacune des dilutions, la concentration en germes de la suspension initiale calculée d'après la

moyenne de ces trois nombres, et le pourcentage d'écart avec les nombres moyens obtenus.

L'examen des valeurs contenues dans ce tableau permet de constater les faits suivants :

D'une façon générale, la concentration trouvée pour la suspension initiale est, presque toujours, plus faible lorsqu'elle est calculée d'après les résultats fournis par la dilution A que lorsqu'on la calcule d'après la dilution C". Mais les dilutions faites selon les modes B' et C" fournissent des résultats sensiblement identiques. En effet, le pourcentage d'écart avec le nombre moyen obtenu était, dans l'ensemble, de 26 % avec le mode de dilution A, de 18 % avec le mode B', et de 17 % avec le mode C". Il semble donc, d'après ces résultats, et d'après ce que nous avons dit plus haut, que les dilutions effectuées selon les modes B' ou C' soient préférables à une dilution directe effectuée selon le type A (au 1/1.000).

B. — *Influence de dilutions variables effectuées à partir d'une même suspension microbienne.*

Dans une quatrième série d'essais, nous avons voulu voir si nous retrouvions les faits signalés par OTTO MUNTSCHE, c'est-à-dire si l'ensemencement effectué à partir de dilutions de plus en plus poussées fournissait, pour le calcul de la concentration d'une même suspension microbienne, des valeurs régulièrement croissantes.

Nous avons donc calculé la concentration d'une même suspension microbienne d'après le nombre de colonies fourni par des dilutions variables de cette émulsion, en tenant compte évidemment du taux de ces dilutions.

L'essai a été effectué sur les trois espèces bactériennes utilisées dans les essais précédents, et il a été renouvelé quatre fois pour chaque espèce, en échelonnant les dilutions mises en expérience.

Les dilutions réalisées dans ces essais, selon la technique précédemment décrite, étaient faites aux taux suivants :

1/10.000, 1/20.000, 1/50.000, 1/100.000, 1/200.000 et 1/500.000.

Elles étaient effectuées graduellement, selon le mode suivant :

- | | | |
|--------------------------------------|---|--|
| La dilution au 1/10.000 comportait : | { | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/100. |
| | | b) Une seconde dilution au 1/100 à partir de cette dernière. |
| La dilution au 1/20.000 comportait : | { | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/2. |
| | | b) Une dilution de la dilution a au 1/100. |
| | | c) Une dilution de la dilution b au 1/100. |
| La dilution au 1/50.000 comportait : | { | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/5. |
| | | b) Une dilution de la dilution a au 1/100. |
| | | c) Une dilution de la dilution b au 1/100. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| La dilution au 1/100.000 comportait : | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/10. |
| | b) Une dilution de la dilution <i>a</i> au 1/100. |
| | c) Une dilution de la dilution <i>b</i> au 1/100. |
| La dilution au 1/200.000 comportait : | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/20. |
| | b) Une dilution de la dilution <i>a</i> au 1/100. |
| | c) Une dilution de la dilution <i>b</i> au 1/100. |
| La dilution au 1/500.000 comportait : | a) Une dilution de la suspension initiale au 1/50. |
| | b) Une dilution de la dilution <i>a</i> au 1/100. |
| | c) Une dilution de la dilution <i>b</i> au 1/100. |

La suspension microbienne ayant été préparée selon la technique habituelle, les diverses dilutions, indiquées ci-dessus, étaient effectuées et ensemencées sur boîtes de PÉTRI, à raison de trois boîtes par dilution. Les colonies développées sur ces boîtes étaient ensuite comptées, et la moyenne des nombres obtenus pour chaque dilution servait à calculer la concentration en germes de la suspension initiale.

Nous donnons, dans le tableau suivant, l'exemple d'un tel essai :

| NOMBRE MOYEN de colonies par boîte | DILUTIONS au | CONCENTRATIONS EN GERMES trouvées pour « S.I. » |
|---------------------------------------|-----------------|--|
| 138 | 10.000* | 1.380.000 |
| 62 | 20.000* | 1.250.000 |
| 28 | 50.000* | 1.400.000 |
| 13 | 100.000* | 1.300.000 |
| 7 | 200.000* | 1.500.000 |

Nous donnons, dans le tableau VI, l'ensemble des résultats.

Comme le montre l'examen des valeurs données dans ce tableau, nous ne retrouvons pas les faits constatés par OTTO MUNTSCHE. Nous n'observons aucune variation régulière des résultats selon les dilutions. Certes, nous sommes loin d'avoir mis en expérience des différences de dilutions aussi grandes que celles utilisées par OTTO MUNTSCHE. Ceci nous était en effet impossible, car, partant d'une même suspension microbienne, nous nous sommes placés dans l'obligation d'utiliser, au cours de tous nos essais, le même mode de numération des colonies (numération à la loupe, *en totalité*), et pour ceci, nous avons dû fixer un minimum (10 environ), et un maximum, (400 environ) de colonies, à compter par boîte. Rappelons, à ce sujet, que O. MUNTSCHE, avec ses dilutions les plus poussées, devait parfois bâtir ses calculs sur des expériences où une seule colonie s'était développée par boîte, et que, d'autre part, la grande échelle de dilutions qu'il utilisait l'obligeait à changer de mode de numération au cours d'un même essai. Mais, quoi qu'il en soit, nos écarts de dilution auraient pu, tout au moins, marquer un faible mouvement dans le sens signalé par l'auteur. D'ailleurs, il est facile de compa-

rer directement certains des résultats obtenus par O. MUNTSCHE aux nôtres :

Si nous nous reportons au tableau de la page 14 qui traduit les résultats de cet auteur, nous voyons que la concentration d'une suspension microbienne est de 1.000.000 germes lorsqu'elle est établie avec

TABLEAU VI. — Influence du taux final de la dilution sur le nombre de germes, calculé par centimètre cube, de la suspension initiale.

| TAUX FINAL des dilutions | STAPHYLOCOQUE | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen | B. PYOCYANIQUE | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen | " B. COLI " | POURCENTAGE d'écart avec le nombre moyen |
|--|---------------|---|----------------|---|-------------|---|
| <i>1^{re} série d'essais :</i> | | | | | | |
| 1 : 10.000 | 5.450.000 | 2,2 | 3.640.000 | 6,5 | 1.480.000 | 11 |
| 1 : 20.000 | 4.860.000 | 8,7 | 4.360.000 | 2,7 | 1.440.000 | 14 |
| 1 : 50.000 | 5.675.000 | 6,5 | 3.650.000 | 6,8 | 1.600.000 | 4,7 |
| 1 : 100.000 | " | " | 2.050.000 | 50 | 2.200.000 | 30 |
| <i>2^e série d'essais :</i> | | | | | | |
| 1 : 10.000 | " | " | 2.160.000 | 1,3 | " | " |
| 1 : 20.000 | 1.060.000 | 2 | " | " | 550.000 | 24 |
| 1 : 50.000 | 1.650.000 | 23 | " | " | 525.000 | 28 |
| 1 : 100.000 | 1.300.000 | 2,6 | 3.500.000 | 40 | 1.050.000 | 43 |
| 1 : 200.000 | " | " | 1.800.000 | 27 | 800.000 | 9,4 |
| <i>3^e série d'essais :</i> | | | | | | |
| 1 : 10.000 | 3.750.000 | 3,2 | 1.400.000 | 4,2 | 865.000 | 6,7 |
| 1 : 20.000 | 4.160.000 | 15 | " | " | " | " |
| 1 : 50.000 | 4.250.000 | 16 | 1.650.000 | 12 | 750.000 | 19 |
| 1 : 100.000 | 2.375.000 | 34 | " | " | " | " |
| 1 : 200.000 | " | " | 1.300.000 | 11 | 1.100.000 | 8,8 |
| 1 : 500.000 | " | " | 1.500.000 | 2,5 | 1.000.000 | 7,7 |
| <i>4^e série d'essais :</i> | | | | | | |
| 1 : 10.000 | 2.260.000 | 0,95 | 1.380.000 | 4 | 2.600.000 | 11 |
| 1 : 20.000 | 2.360.000 | 5,7 | 1.250.000 | 8,7 | 2.320.000 | 0,51 |
| 1 : 50.000 | 2.650.000 | 6 | 1.400.000 | 2,4 | 2.350.000 | 0,68 |
| 1 : 100.000 | 2.725.000 | 9 | 1.300.000 | 1,8 | 1.900.000 | 18 |
| 1 : 200.000 | " | " | 1.500.000 | 9,8 | 2.500.000 | 7,9 |

une dilution au 1/10.000, et de 4.200.000 germes (c'est-à-dire, quatre fois plus grande) lorsqu'elle est établie d'après une dilution au 1/100.000. En cherchant parmi nos résultats, nous n'arrivons pas à trouver des différences de cet ordre entre les résultats fournis par les dilutions au 1/10.000 et au 1/100.000. Et même en atteignant des dilutions au 1/500.000, nous ne retrouvons pas l'augmentation régulière signalée par MUNTSCHE.

CONCLUSIONS

Malgré toutes les critiques portées contre elle, la méthode « des plaques » semble donc avoir une valeur certaine. Il est bien évident que l'on ne peut exiger d'une méthode de ce genre qu'une précision de l'ordre de celle des méthodes biologiques en général; or, d'après les résultats donnés ci-dessus, nous constatons que l'erreur maxima trouvée au cours des essais de régularité (tableau IV) ne dépasse pas 29 % et que l'erreur moyenne est de 7,8 %, ce qui nous semble tout à fait satisfaisant. Il est donc possible, à notre avis, d'utiliser cette technique pour dénombrer les microbes, avec les simples moyens de travail de tout bactériologiste. Il nous semble inutile d'avoir recours aux dispositifs préconisés par les auteurs étrangers, dispositifs qui semblent apporter avec eux des causes d'erreur souvent plus grandes que celles qu'ils sont destinés à éviter.

Il importe seulement de travailler avec soin, en veillant tout particulièrement aux points suivants :

1° Emulsionner soigneusement les germes par des agitations efficaces, mais non brutales, en présence de billes de verre.

2° Diluer convenablement les émulsions à ensementer, de telle sorte que le nombre de colonies développées par boîte de PÉTRI, de diamètre courant (10 cm.), ne dépasse pas un maximum facile à compter en totalité (400 environ) et ne descende pas au-dessous d'un minimum (10 environ).

3° Pour effectuer les dilutions, procéder graduellement, en évitant d'effectuer directement de trop fortes dilutions.

Les dilutions au taux de 1/100 semblent recommandables, en principe.

4° Prélever, tant pour effectuer les dilutions que pour ensementer la gélose, un volume facile à mesurer (1 cm³ par exemple), de la suspension initiale ou de la dilution finale.

5° Évaluer la concentration en germes en dénombrant la *totalité* des colonies développées sur chaque boîte, en s'aidant de la loupe, et effectuer cette numération après un temps d'incubation suffisant pour assurer le développement de tous les germes (huit jours environ). Prendre comme résultat la moyenne des valeurs fournies par 3 boîtes au moins.

Insistons, pour terminer, sur le fait que nos essais ont été effectués sur des *cultures pures* (*B. coli*, b. pyocyanique, ou staphylocoque), et que nos conclusions sont réservées à ce seul cas. Il est évident que, pour des émulsions, faites de germes appartenant à des espèces diverses, des facteurs supplémentaires seraient à considérer (concurrence vitale, etc.).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BREUDY. Ein Keimzählapparat. *Cent. f. Bakt.*, 1. or. 1913, 65.
- [2] BRUNNER (G.) et u. ZAWADZKI (A.). Zählplatte zu den Petri'schen Schalen. *Cent. f. Bakt.*, U. S. W., 1893, 14, p. 616.
- [3] BUCHNER (H.), LONGARD (K.) u. RIEDLIN (G.). Ueber die Vermehrungsgeschwindigkeit der Bakterien. *Cent. f. Bakt.*, U. S. W., 1887, 2, p. 1-6.
- [4] CHICK (Miss H.). The bactericidal properties of blood serum. *Journ. of Hygiene*, 1912, 12, p. 414.
- [5] LANE CLAYTON (JANET E.). Multiplication of bacteria and the influence of temperature and some others conditions. *Journ. of Hygiene*, 1909, 9, p. 239.
- [6] DAVID (R.). Contribution à l'étude numérique de la multiplication du bacille pyocyanique dans différents milieux de culture liquides. *Thèse doct. ès sciences*, Paris 1931. DURAND éd., Chartres.
- [7] DICHTL (G.). Ueber die Bestimmung der Keimzahl in Bakterien kulturen. *Arch. f. Hyg.*, 1920, 83, p. 47.
- [8] DUTHOIT (A.). Action sur différents microbes du chlorure de sodium à divers taux de concentration. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 89, p. 550.
- [9] EIJMANN (C.). Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumsheimmung der Mikroorganismen. *Cent. f. Bakt.*, U. S. W. or. 1904, 37, p. 436.
- [10] GUTFELD (V.). Zählfolien zum Zählen von Bakterienkolonien. *Cent. f. Bakt.*, U. S. W., 1931, 121, p. 518.
- [11] HEHEWERTH (F. H.). Die mikroskopische Zählmethode der Bakterien von Alex Klein und einige Anwendungen derselben. *Arch. f. Hyg.*, 1901, 39, p. 834.
- [12] HESSE (W.) u. RIEDNER. Die quantitative Bestimmung von Bakterien in Flüssigkeiten. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1906, 53, p. 259.
- [13] KLEIN (W.). Die Methoden der Keimzählung, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE (W.), KRAUS (R.) u. CHLEHNUTH (P.), Bd 10, 1930. s. 161.
- [14] KRONHOLZ. Ueber Keimzahlung mittel flüssiger Nährboden, mit besonderer Berücksichtigung des Colititerverfahrens. *Arch. f. Hyg.*, 1915, 84, u. 85, u. 1919, 88.
- [15] LAFAR (FRANZ). Eine neue Zählvorrichtung für Plattenkulturen in Petri'schalen. *Ztschr. f. Nahrungsmittelunters.*, U. S. W. Wien, 1893, n° 24, p. 429, in *Centr. f. Bakt.*, U. S. W., 1894, 15, p. 331.
- [16] LEGROUX (R.) et ELIAVA (G.). Sur un liquide où se maintient invariable le nombre des bactéries des cultures. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1921, 35, p. 713.
- [17] LUSTIG (F.). Numération des colonies microbiennes sur boîtes de PETRI. *Bull. des Biologistes pharmaciens*, 1933, p. 204.
- [18] MILLER. Einige kurze Notizen in Bezug auf bakteriologische Untersuchungs Methoden. *Cent. f. Bakt.*, U. S. W., 1894, 15, p. 894.
- [19] MIQUEL. Manuel pratique d'analyse bactériologique des eaux. 1 vol. Paris. GAUTHIER-VILLARS, 1891.
- [20] MULLER (MAX). Ueber den Einfluss von Fiebertemperaturen auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die Virulenz des Typhus Bacillus. *Zeschr. f. Hygiene*, 1895, 20, p. 245.
- [21] MUNTSCH (O.). Ein Beitrag zur Kulturellen Keimzahlmethode. *Cent. f. Bakt.*, 1929, 114, p. 438.
- [22] NEISSER (MAX). Die mikroskopische Plattenzählung und ihre spezielle Anwendung auf die Zählung von Wasserplatten. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1895, 20, p. 118.
- [23] PENFOLD (W. Y.). On the nature of bacterial lag. *Jour. of Hygiene*, 1914, 14, p. 215.

- [24] PESCH (K. L.). Das Kolonoskop ein Projektionsapparat für Kolonienzählung in Plattenkulturen. *Cent. f. Bak.*, I. or. 1931, **120**, p. 254, u. 282.
- [25] PROUST. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1884 (d'après NEISSER).
- [26] RUATA. *Cent. f. Bak.*, 1904, II. **41**, 220 et 287.
- [27] SHERMANN (Y. M.) et ALBUS (W. R.). The function of lag in bacterial cultures. *Journ. of Bact.*, 1924, **9**, p. 303.
- [28] SMITH (G.). The behaviour of bacteria in fluid cultures as indicated by daily estimates of the numbers of living organisms. *Journ. of Hygiene*, 1920, **19**, p. 133.
- [29] WINSLOW (C. E. A.) et BROOKE (OLIVE R.). — The viability of various species of bacteria in aqueous suspensions. *Journ. of Bact.*, 1927, **13**, p. 235.
- [30] WOHLFEIL (T.). Zur Kritik einiger Methoden der Bakterienzählung. Vergleichende Untersuchungen zwischen der mikroskopischen Auszählung im Dunkelfeld, dem Plattengussverfahren und der Trockensubstanzbestimmung. *Cent. f. Bak.*, U. S. W., 1933, **127**, p. 492.
- [31] WRIGHT (A. E.). *The Lancet*, London, 1902, **2**, p. 11.
- [32] WRIGHT (A. E.). *Technique of the test and capillary glass tube*. London, Constable & Co., 1912.
- [33] ZEISLER (Y.). Binokulares Plattenkulturmikroskop. *Cent. f. Bak.*, U. S. W., 1922, **88**, p. 430.

(Laboratoire de la pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
Boulogne-sur-Seine.)

J. RÉGNIER.

S. LAMBIN.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

LE PROFESSEUR FABRÈQUE

(1882-1934)

En moins d'une semaine, le professeur FABRÈQUE a été arraché à sa famille, à ses amis, à ses élèves, frappé dans l'accomplissement de sa tâche.

A la suite de la Grande Guerre, sa robuste santé avait été sérieusement ébranlée et le travail énorme qu'il a accompli depuis cette époque a fini ce qu'avait commencé la vie dure des tranchées.

Je voudrais dire ici même l'émotion qui tous nous a étreints lorsque nous avons appris que le maître aimé et respecté allait mourir.

Fils d'un modeste instituteur, celui qui devait devenir le professeur FABRÈQUE commence ses études de pharmacie à Marseille et va les terminer brillamment à Paris. Il enlève de haute lutte la première place au

concours de l'internat des Asiles de la Seine et commence ses études de médecine; il travaille alors dans le service du professeur TOULOUSE, devient interne en médecine des hôpitaux de Paris et passe une thèse de doctorat remarquable par la somme de travail fourni, la clarté de l'exposition et la justesse des observations.

Son caractère indépendant le décide à venir exercer la médecine à Marseille où immédiatement il acquiert une clientèle de premier ordre grâce à sa science, son dévouement, son labeur et sa bonté.

Entré assez tard dans l'enseignement comme professeur suppléant de Pharmacie et Matière médicale à l'École de Médecine et de Pharmacie de Marseille, en 1919, le professeur FABRÈQUE se consacra entièrement à ses élèves.

Obligé de continuer à exercer la médecine pour gagner sa vie, il prouve que ce travail ne le gênera en rien pour accomplir sa tâche de professeur, et on le voit faire des recherches jusqu'à une heure avancée de la nuit dans son petit laboratoire du Pharo : un réduit sous les toits, installé par lui même avec des crédits dérisoires qu'il complète bien souvent de son propre argent.

Dans ce modeste laboratoire il prépare, avec le regretté professeur GERBER, son diplôme de pharmacien supérieur et quelques années plus tard il soutient une thèse qui fait autorité : *Sur les combinaisons organiques du bismuth*.

Le professeur FABRÈQUE possède alors tous les diplômes délivrés par une Faculté de Médecine et de Pharmacie, il devient titulaire de la chaire de Pharmacie et, nouvelle tâche à laquelle il va se consacrer tout entier, il organise les travaux pratiques de quatrième année de Pharmacie que, faute de crédits, son prédécesseur, le professeur DOMERGUE, n'avait pu qu'ébaucher.

En quelques années, le professeur FABRÈQUE arrive à fournir aux étudiants un matériel de premier ordre qui leur permet d'effectuer un travail intéressant et des plus fructueux, et tout cela, toujours avec des crédits si restreints qu'il va lui-même auprès des fournisseurs, essayant sans cesse d'obtenir de meilleurs prix pour le laboratoire.

Enfin, la transformation de l'École de plein exercice en Faculté mixte est sur le point de se faire : on lui attribue de nouveaux locaux; lui-même va prendre les mesures des nouvelles salles, il établit un plan de sa propre main où le moindre détail est prévu et il réussit à organiser un service exemplaire. L'installation de la salle de travaux pratiques de quatrième année est un modèle du genre et M. le Doyen RADAIIS l'en félicita lors d'une de ses visites à Marseille.

Le 1^{er} mai 1930, l'École de plein exercice devient Faculté mixte de Médecine générale et coloniale et de Pharmacie de Marseille; dès le mois d'octobre le professeur FABRÈQUE inscrit un étudiant dans son laboratoire pour la préparation d'une thèse et c'est lui qui l'année suivante

préside le premier jury de doctorat en pharmacie qui a lieu dans la nouvelle Faculté.

A ce moment-là, sa santé commence à l'inquiéter, cependant il continue ses travaux de recherches, mais par trois fois il doit les abandonner, car ses forces le trahissent.

Ces temps derniers, cependant, grâce à une énergie surhumaine, il avait repris ses expériences et quelques jours avant sa mort il pouvait constater d'excellents résultats.

Mais son souci le plus grand à la Faculté était de former des praticiens, aussi ne se passait-il pas une séance de travaux pratiques sans qu'il soit parmi les étudiants, rectifiant les erreurs, donnant des conseils, et cela, malgré la maladie, malgré la souffrance, jusqu'au dernier jour.

S'il veillait à la bonne marche des travaux pratiques dans ses moindres détails, il n'apportait pas moins de zèle à ses cours : autrefois de pharmacie galénique et actuellement de toxicologie et de pharmacie chimique. Il les voulait aussi complets que possible et s'attachait à mettre en lumière tous les progrès les plus récents de la chimiothérapie. Jamais une heure de cours ne fut perdue et nous l'avons vu bien souvent, l'an dernier déjà, quitter l'amphithéâtre véritablement épuisé par l'effort qu'il venait d'accomplir; le lendemain il était encore à son poste.

En dehors de la Faculté et quoique ayant exercé la médecine, il était resté pharmacien dans toute l'acception du mot. Ses maîtres de l'École supérieure de Pharmacie de Paris : PRUNIER, JUNGFLEISCH, MOUREU, VALEUR, VILLIERS, GUIGNARD, pour ne citer que les disparus, avaient laissé dans son esprit une empreinte ineffaçable et tout ce qui concernait la pharmacie l'intéressait.

Estimant qu'il était de son devoir d'être inspecteur des pharmacies, il exerçait cette fonction depuis quelques années, s'y dépensant sans compter, trop au gré de ses amis qui savaient que son état de santé en souffrait.

En dehors de ces fonctions officielles, les pharmaciens du Sud-Est étaient sûrs de rencontrer leur maître, ou certains même leur ancien condisciple, suivant attentivement toutes les séances de leurs congrès, et de trouver auprès de lui le meilleur accueil.

Tous ceux qui ont approché le professeur FABRÈGE pouvaient apprécier toutes ses qualités et les étudiants se souviendront de son indulgence aux examens, de sa façon bienveillante d'interroger.

Mais que dire de nous : ses élèves directs qui étions tous les jours à son contact?

Arrivant de très bonne heure à la Faculté, en général le premier, le Patron nous accueillait dans son bureau par quelques mots aimables et le travail reprenait. Il m'avait accordé le très grand honneur de tra-

vallier dans son propre laboratoire et là, tout en poursuivant ses expériences, dans une causerie familière, il parlait de choses et d'autres : de sa vie d'étudiant et d'interne, de sa famille, de son fils qu'il adorait et en qui il mettait tous ses espoirs, et de l'avenir de ses élèves, se préoccupant plus des autres que de lui-même. Tous ceux qui avaient besoin d'un renseignement ou d'un conseil sur n'importe quel sujet recevaient de lui l'accueil le plus cordial et tous profitaient de sa science et de son cœur. Lorsque l'un de nous était malade, il le soignait; enfin il partageait nos peines et nos joies.

Ces dernières semaines, le voyant épuisé, en vain nous le supplions de prendre un peu de repos; mais le lundi soir 15 janvier, après avoir accompli tout son travail journalier, le mal le terrassa; et le lendemain nous apprenions avec stupéfaction que tout espoir de revoir notre Maître devait être abandonné.

Et le samedi suivant, aussi simplement, aussi modestement qu'il avait vécu, sa famille seule l'accompagnait au cimetière, respectant ainsi ses dernières volontés. Nous nous inclinons bien respectueusement devant M^{me} FABRÈQUE, sa digne compagne; à son immense douleur il n'est pas de parole qui puisse apporter quelque consolation.

Maintenant, mon cher Maître, pour être sûrs de répondre à vos vœux. vos élèves vont travailler avec une ardeur nouvelle, pour être chaque jour un peu plus dignes de vous. Nous reprendrons vos travaux là même où vous les avez laissés et nous nous efforcerons de les mener à bien, regrettant chaque jour plus profondément votre absence.

Nous prendrons comme exemple votre vie de travailleur infatigable, modeste, consciencieux; nous nous efforcerons surtout d'être aussi bons et généreux que vous l'avez été. Votre jeune fils peut compter sur la reconnaissance que nous vous devons, nous essaierons de lui rendre une petite partie des bontés et de l'immense bienveillance que votre cœur nous a toujours prodiguées.

F. GIRAULT,

Chef des travaux

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Marseille.

VARIÉTÉS

« Produits de beauté » tunisiens.

Les pratiques anciennes sont, chez les populations indigènes de l'Afrique du Nord, peu à peu remplacées par les méthodes modernes. Médicaments, parfums, fards, cosmétiques, fabriqués d'après d'antiques formules transmises de génération en génération, cèdent le pas, les uns après les autres, aux produits de l'industrie moderne. La plupart des citadines musulmanes, comme les israélites, achètent maintenant au commerce européen le comprimé de fard pour les joues, le bâton de rouge pour les lèvres, le noir dont elles soulignent leurs sourcils, alors que, jadis, ces divers « produits de beauté » étaient confectionnés par elles-mêmes. Presque seules, actuellement, les vieilles femmes connaissent encore les « bonnes formules » et savent les exécuter correctement.

L'un de ces produits de beauté, le *Harkous*, servant à élargir d'un trait noir les sourcils et à les réunir au-dessus de la base du nez, était, jadis, d'un emploi extrêmement fréquent : aujourd'hui, on ne l'utilise déjà presque plus, si ce n'est pour ponctuer la face, les bras et le décolleté de « grains de beauté ».

La *Mardouna*, la *Sabgha* — (gh = r guttural) — tendent également à disparaître et il est peut-être opportun de consigner leurs modes de fabrication avant qu'ils soient totalement tombés dans l'oubli.

1. — HARKOUS.

Ustensiles nécessaires : un *Kabbous* et une *Zelizia*. L'un et l'autre sont confectionnés en terre cuite grossière; mais le *Kabbous* ne reçoit aucun vernis, alors que la *Zelizia* est recouverte d'une engobe épaisse, qui est généralement de couleur vert mousse.

Le nom du *Kabbous* vient de sa forme qui rappelle celle de la coiffure masculine tunisienne. C'est un récipient tronconique de 5 à 6 cm. de diamètre à sa base et s'évasant de telle sorte que le diamètre de son ouverture mesure environ 8 à 10 cm. : en somme, le type du pot à fleurs de petit modèle que les jardiniers emploient pour leurs repiquages.

La *Zelizia* constitue le couvercle du *Kabbous* : elle est formée d'un disque de poterie vernissée de 1 cm. environ d'épaisseur, surmonté d'une

protubérance plus ou moins cylindrique, sorte de manche, d'environ 3 cm. de hauteur, permettant de le tenir à la main. Le diamètre du disque doit être légèrement inférieur à l'ouverture du Kabbous, afin de pouvoir l'obturer aussi bien que possible.

Préparation du Harkous. — On prend un morceau de *Hadida* (*). Sous ce nom, on désigne des planures irrégulières (1 mm. à 2 mm. d'épaisseur) de bioxyde de cuivre anhydre commercial qu'on achète chez les marchands de parfums, les épiciers, les vendeurs de drogues médicinales.

On mouille un morceau de *Hadida* et on frotte à plusieurs reprises des débris de poteries non vernissées (gargoulettes, plats ou casseroles en terre cassées). Il se forme un peu de liquide épais, brunâtre, qu'on recueille à l'aide d'un flocon de coton hydrophile (dans le bled, avec une petite mèche de laine). En exprimant ce coton, on dépose et étend sur la *Zelizia* la petite quantité de liquide obtenu (il n'y a guère plus de 2 à 3 cm³).

Ceci fait, prendre un fragment, de la grosseur d'une amande, de *Tfol* (*), qu'on a fait tremper quelques minutes dans très peu d'eau. Avec ce *Tfol*, on frotte la partie de la *Zelizia* sur laquelle on a déjà étendu le *Hadida*.

D'autre part, concasser 5 ou 6 noix de galle (*Afça*) et 12 à 15 clous de Girofles (*Kronfel*) : placer le mélange dans le fond du Kabbous et recouvrir du couvercle (*Zelizia*). La fermeture n'étant jamais hermétique, il faut luter le récipient. A cet effet, tantôt on emploie un chiffon de toile mouillée (et qu'on maintiendra humide pendant toute l'opéra-

1. Le mot *Hadida* signifie fer, et les indigènes emploient ce terme pour désigner diverses substances à aspect métallique rappelant le fer. C'est le cas pour le *Hadida* employé à la préparation du *Harkous*. L'analyse du produit vendu sous ce nom par les commerçants nord-africains établit qu'il s'agit non de fer doux ou de fonte (comme le prétendent les indigènes) mais de planures de bioxyde de cuivre grillé. La plupart des échantillons contiennent des traces de fer et de zinc. Ce produit est utilisé également en Tunisie par les fabricants de poteries ménagères vernissées pour obtenir les teintes vertes de l'engobe. On en emploie dans les fabriques de poteries artistiques de Nabeul, très appréciées des touristes pour leur galbe, leur décoration élégante et leur brillant coloris.

2. *Tfol*, *Thin quimoutia*, *Ghassoul* : variété d'argile naturelle dont la coloration varie du gris ardoisé au rouge, suivant la nature et la quantité des oxydes métalliques qu'elle renferme. C'est, en somme, un genre de terre à foulon. Le *Tfol* fait l'objet d'un commerce important, car il est extrêmement employé pour le nettoyage des burnous, des tapis, le dégraissage des cheveux. Les femmes l'utilisent également pour leur toilette intime. Il entre dans la composition d'épilatoires avec la chaux et l'orpiment. On l'applique parfois en pâte, pétri avec de la laine, des toiles d'araignées et de l'eau, pour arrêter les hémorragies superficielles (Sur le *Tfol*, voir : LAHACHE. *Journ. Pharm. et Chim.*, 6 juillet 1898, p. 57 et J. BOUQUET, Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord, notice 8 des *Travaux de l'Office national des matières premières végétales*, Paris, 1921).

tion), tantôt on fait, à l'aide d'eau et de semoule de blé dur (servant à la confection du couscous), une pâte épaisse dont on obture les interstices entre le couvercle et le récipient.

On place l'appareil sur un feu doux de charbon de bois et on fait cuire vingt à vingt-cinq minutes.

Ensuite, on détache le lut et examine la préparation obtenue : si la réussite est bonne, la face inférieure du couvercle (Zelizia) doit présenter un certain nombre de gouttelettes noires, huileuses, luisantes, d'aspect vernissé, mais néanmoins liquides. D'autre part, les noix de galle et les girofles doivent être transformées en un charbon mat et friable.

Si les gouttelettes sont mal formées, ne sont pas assez noires, ou bien se présentent sous forme d'écailles desséchées, la préparation est ratée.

On recommence l'opération en ajoutant Hadida, girofles, noix de galle, mais pas de Tfol.

Lorsque le résultat est satisfaisant, enlever du Kabbous le charbon de noix de Galle et Girofles, le remplacer par, gros comme une amande, de benjoin en larmes (Djaoui abiod); recouvrir le Kabbous de son couvercle, mais sans luter. Placer de nouveau sur le feu doux de charbon de bois et chauffer jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de fumées.

Voici une variante de la préparation du Harkous : concasser 8 à 10 noix de Galle et un nombre double de clous de girofles et les mettre dans le Kabbous. D'autre part, étendre sur la Zelizia une mince couche de pâte très épaisse obtenue avec de l'eau et du Tfol. Cette pâte sèche rapidement : avant qu'elle soit desséchée, la frotter avec un morceau de Hadida jusqu'à ce que la coloration gris jaunâtre de l'argile soit passée au ton rouille. Luter l'appareil avec un linge mouillé et chauffer jusqu'à carbonisation complète du mélange noix de galle et girofles. Recommencer l'opération trois fois à demi-heure d'intervalle, en renouvelant à chaque reprise la charge de noix de galle et girofles.

Quand la préparation est jugée à point, enlever le charbon formé dans le Kabbous, et remplacer par des substances destinées à parfumer le Harkous. On emploie soit de l'encens (Louban), soit du benjoin (Djaoui), soit du bois d'aloès (Kamari), soit de l'ambre (Amber), soit un peu de l'essence qui surnage l'eau recueillie au cours de la distillation des fleurs d'oranger ou des roses (et qu'on désigne sous le nom de Touabaâ el Ma, mot à mot bouchon de l'eau). Ces parfums sont mis dans le Kabbous encore chaud, on recouvre du couvercle sans luter et chauffe doucement jusqu'à ce que des vapeurs commencent à se dégager si l'on a employé ambre ou essence, et jusqu'à cessation du dégagement de vapeurs si l'on a eu recours au benjoin, à l'encens ou au bois d'aloès.

Usages. — Le Harkous est donc constitué par les gouttelettes épaisses qui se sont condensées sur la surface inférieure de la Zelizia au cours de la carbonisation du mélange.

On s'en sert pour marquer le visage, le cou ou les bras de grains de

beauté, ou pour faire des « points », petits signes ressemblant à un Y majuscule surmonté d'un point. On les appelle Aoud kronfel (bois, tige de girofle), leur forme rappelant celle d'un clou de girofle stylisé. Ces tatouages temporaires s'exécutent à certaines fêtes, ou dans un but thérapeutique (contusions, douleurs, abcès, migraines, etc.) : ils entrent dans la catégorie des tatouages magiques, toujours exécutés par les femmes, alors que les grands tatouages décoratifs permanents (*) le sont toujours par des tatoueurs professionnels (Ouachchâm). Mais, surtout, on emploie le Harkous pour noircir les sourcils, les allonger du côté des tempes et les réunir l'un à l'autre au-dessus du nez, par une ligne ininterrompue.

Son usage prolongé dans ce but passe pour avoir l'inconvénient de provoquer la chute des poils des sourcils.

Mode d'emploi. — On met I ou II gouttes d'eau sur la Zelizia : à l'aide d'une mince baguette de bois, d'os ou d'ivoire, on frotte pour dissoudre un peu de colorant. On passe la baguette enduite de Harkous à l'endroit où l'on veut faire les marques.

La teinte que donne le Harkous est d'autant plus brillante, noire et persistante, que la préparation est plus récente. En moins d'un mois, surtout l'été, le Harkous se dessèche et devient inutilisable. Une application de Harkous tient environ dix à quinze jours, malgré les lavages de toilette. Mais la teinte, franchement noire et brillante les premiers jours, passe au brun foncé et s'atténue ensuite. Si le Harkous est mal préparé, il se détache de l'épiderme en peu de jours, par écailles minuscules.

Le Harkous ne se trouve pas dans le commerce. C'est une de ces préparations (comme les épilatoires, les teintures pour cheveux et pour ongles, etc.) exclusivement confectionnées à la maison par les femmes.

II. — MARDOUNA.

Est une préparation destinée à teindre en brun noir les cheveux, les sourcils et plus rarement les ongles.

Préparation. — Dans sa préparation entre le charbon de noix de galle et giroffles obtenu au cours de la confection du Harkous.

On pulvérise au mortier un morceau de Hadida avec 15 ou 20 clous de giroffles. La poudre obtenue doit être fine, et son volume légèrement inférieur à celui du charbon (pulvérisé) de giroffles et noix de galle dont on dispose. On mélange soigneusement le tout et tamise avec un carré de mousseline.

Cette poudre constitue la Mardouna : elle peut se conserver plus d'une

1. D. GOBERT. Note sur les tatouages des indigènes tunisiens. *L'Anthropologie*, 1924. 34, p. 57 et sqq.

année sans altération, si elle est tenue en boîtes ou flacons clos. Si l'on doit préparer de la Mardouna alors qu'on ne dispose pas du charbon-résidu de la fabrication du Harkous, on se contente de carboniser en vase clos des noix de galle concassées; mais il est indispensable de les humecter avant de les mettre sur le feu.

Mode d'emploi. — On prend une certaine quantité de la poudre de Mardouna; on y mélange environ 1/30 de son poids de gros sel, pulvérisé au moment du besoin. (Le produit salé préalablement s'altère rapidement et ne mord plus.) On délaie, soit dans un peu de vinaigre étendu d'eau, soit dans du jus de citron, de manière à obtenir une pâte épaisse (si l'on doit l'employer à la teinture des sourcils ou des moustaches) ou une suspension liquide (si elle est destinée à teindre la chevelure ou la barbe). On porte à l'ébullition dix à quinze minutes, dans un vase de terre, avant d'appliquer. Au cours de ces diverses manipulations, il faut soigneusement éviter d'introduire dans la préparation des substances grasses, ou de se servir de récipients ayant retenu des traces d'huile. Faute de ces précautions, la teinture ne mord plus.

Usages. — La Mardouna sert à donner aux cheveux (ou à la barbe) une teinte pouvant, suivant la concentration de la drogue, suivant la durée de l'application, aller du brun au noir intense.

La teinture est progressive si, plusieurs jours de suite, on se contente d'imprégner les mèches de cheveux d'un peu de la préparation: elle est rapide si l'on fait usage de Mardouna en pâte semi-fluide, dont on enduit la chevelure mèche par mèche. On laisse sécher au soleil ou près du feu; on se coiffe alors d'un foulard de tête (Takrita): on savonne le lendemain matin.

La Mardouna ne mord bien que sur les cheveux propres et dégraissés: il faut donc, avant emploi de cette teinture, nettoyer les cheveux au Tfol.

A cet effet, on dispose des morceaux de Tfol, de la grosseur d'une noix, sur une plaque de fer-blanc (couvercles de vieilles boîtes à gâteaux secs ou fonds de bidons à essence). On fait chauffer dix à quinze minutes au plus sur un feu doux de charbon de bois. On verse ensuite le Tfol refroidi dans un récipient, plat de terre ou assiette. On recouvre d'eau: l'argile se délite presque instantanément en formant une bouillie épaisse. On mouille les cheveux et les frotte avec cette pâte comme s'il s'agissait de savon.

En faisant succéder à une application de poudre de henné en pâte des badigeons de Mardouna, on obtient, suivant la dextérité de l'opératrice, des teintes très belles et durables dans les tons bruns à chauds reflets cuivreux (*).

1. Voir, pour henné et teintures indigènes à base de henné: J. BOUQUET: Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord, p. 12, notice n° 8 des Travaux de l'Office national des matières premières d'origine végétale, Paris, 1921.



La Mardouna sert également à peindre la ligne des sourcils : on dessine le trait le soir avec de la Mardouna en pâte, laisse sécher et lave doucement le lendemain. La teinte obtenue est moins brillante qu'avec le Harkous.

La Mardouna enfin s'emploie — mais peu fréquemment — à teindre les ongles à l'occasion de certaines fêtes (mariages, naissances, baptêmes, pèlerinages, guérisons, etc.). La coloration obtenue est peu agréable à voir et fait songer à des ongles qu'on aurait badigeonnés à plusieurs reprises de teinture d'iode concentrée. L'emploi du Henné pour teindre les ongles des mains et des pieds est infiniment plus répandu.

III. — SABGHA (gh = r guttural).

C'est un succédané de la Mardouna, employé surtout par les Bédouines de la campagne.

Sa préparation est moins compliquée et plus rapide que celle de la Mardouna et, surtout, la Sabgha présente l'avantage de teindre les cheveux malpropres et gras, ce qui suffit à expliquer sa vogue dans le bled, où l'eau, rare, est plutôt réservée à la cuisine et à la boisson qu'à la toilette.

Préparation. — Verser dans un petit plat de terre la quantité d'huile d'olive strictement nécessaire pour enduire le fond. Y mettre une couche de noix de galle concassées. Placer sur un feu doux de charbon de bois et faire cuire en remuant sans cesse pour avoir une carbonisation régulière. Le charbon obtenu, le pulvériser au mortier avec un quart environ de son volume d'un mélange de Hadida et de clous de girofles. Tamiser la poudre et la conserver au sec.

Mode d'emploi. — Mettre la poudre de Sabgha en suspension dans du vinaigre : dans la Tunisie du Sud, on emploie souvent dans ce but le vinaigre provenant de la fermentation du Lagmi (sève de Palmier dattier) (1).

Faire bouillir une dizaine de minutes. Les applications se font comme celles de Mardouna.

J. BOUQUET,

Pharmacien des Hôpitaux de Tunis.

1. Sur le Lagmi, voir DINGUIZLI : Alcoolisme et lagminisme en Tunisie. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 110, n° 33.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

KOPACZEWSKI (W.). **Traité de Biocolloïdologie, 3 : Phénomènes colloïdaux.** 1 vol. in-8° de viii-390 pages, 150 figures, 151 tables données num., 18 fig. col., et 8 portraits hors texte, fasc. 1 : Phénomènes de contact. Phénomènes électro-capillaires; fasc. 2 : Conditions d'équilibre des colloïdes; fasc. 3 : Caractères généraux de l'état colloïdal. GAUTHIER-VILLARS, éd., Paris, 1932. — Après avoir, comme nous l'avons déjà dit, passé en revue, dans le tome 1 de son *Traité de Biocolloïdologie*, les méthodes physiques permettant l'étude des colloïdes, et appliqué, dans le tome 2, ces techniques à l'étude systématique des biocolloïdes, l'auteur, dans ce tome 3, examine l'ensemble des phénomènes capillaires et électriques, qui président aux modifications des biocolloïdes et déterminent les divers phénomènes dits colloïdaux. L'auteur nous entraîne, ici, dans la vie de la substance colloïdale, dans ses modifications, ses conditions d'équilibre. Nous pénétrons avec lui dans l'étude des phénomènes de catalyse, de sorption, d'électrophorèse, d'électro-capillarité et des conditions d'équilibre des sols et des gels. Nous trouvons ensuite l'étude des caractères généraux des phénomènes colloïdaux (périodicité, anneaux périodiques, zones périodiques de labilité colloïdale, pouvoir tampon). Enfin, dans le troisième fascicule de ce tome, l'auteur nous définit l'état colloïdal, nous exposant les diverses théories, anciennes et modernes, qui ont essayé d'expliquer les phénomènes colloïdaux. Les divers phénomènes étudiés sont exposés avec le plus grand souci de clarté, et une contribution personnelle importante a été apportée par l'auteur à l'étude de certains d'entre eux (citons, entre autres, les phénomènes périodiques et le « pouvoir tampon » des colloïdes).

Nous ne pouvons qu'être reconnaissants à W. KOPACZEWSKI de nous apporter ainsi ses connaissances, tant techniques que théoriques. Il nous a été, en outre, agréable de trouver à la fin du dernier fascicule un chapitre d'histoire où l'auteur nous fait connaître ceux qui ont consacré leur vie à l'étude des phénomènes colloïdaux.

J. RÉGNIER.

DIACONÓ (HECTOR). **Le phénomène hémolytique. Contribution à l'étude de l'hémolyse.** 1 vol. in-8°, 325 pages, imprimerie ALOCCIO, Tunis, 1933. — Le phénomène de l'hémolyse est certainement l'un des plus curieux et des plus anciennement étudiés parmi les phénomènes biologiques. A la suite des travaux de HAMBURGER, l'hémolyse a longtemps été considérée sous l'angle des processus osmotiques; la voilà maintenant étudiée, plus spécialement, en rapport avec de nouveaux phénomènes physico-chimiques (modifications de la tension superficielle, actions de gonflement et d'imbibition, désintégration des complexes lipo-protéidiques, influence des ions, influence des charges électriques, etc.). On est, peu à peu, parvenu à une connaissance plus approfondie de la constitution de l'hématie, et, s'il semble, maintenant, que la structure alvéolaire soit généralement admise, l'existence d'une membrane morphologique s'impose moins à l'esprit; et l'on conçoit,

en revanche, que le stroma, ce qui reste de la cellule après son éclatement, peut bien avoir aussi une grande importance. Remarquons, en passant, que l'on semble avoir tendance à oublier la nature toute spéciale de l'hématie, cellule dépourvue de noyau, et douée d'un rôle physiologique bien défini. Il y a cependant quelque danger, précisément en raison de la facilité du travail sur les hématies, à généraliser ainsi les résultats obtenus et à les rapporter aux autres cellules, bien plus complexes, qui, elles, représentent indubitablement les corpuscules élémentaires, véritablement vivants, de l'organisme. Quoi qu'il en soit, en dehors de ces études spéculatives, l'hématie s'est prêtée également à des recherches destinées avant tout à des fins pratiques. Dès l'origine, nous trouvons les phénomènes d'hémolyse comme test final de la réaction de WASSERMANN, et, depuis, l'étude de l'hémolyse, dans ses rapports avec la sérologie, n'a pas cessé.

C'est dire toute l'importance que présente un travail comme celui de H. DIACONO, et la gratitude que l'on doit garder à cet auteur pour avoir si largement traité le phénomène hémolytique sous tous ses aspects.

Après avoir bien défini l'hémolyse et avoir notamment montré qu'il y a, dans ce processus, conservation du stroma, l'auteur aborde, d'un point de vue général, tous les phénomènes qui ont pour conséquence cette érythrocytolyse. Il passe successivement en revue : l'hémolyse *physique*, par l'eau distillée et par hypotonie ainsi que par divers autres facteurs physiques (substances insolubles ou inertes, température, rayons ultra-violet, photosensibilisation), l'hémolyse *chimique* (par acides, bases, dissolvants neutres, glucosides, alcaloïdes, lipoides, sels biliaires, acides gras, savons), et l'hémolyse *biologique indépendante de tout processus immunologique*, par les hémolysines microbiennes, végétales (ricine, abrine, crotine, phalline), et animales (du type « hémotoxines », et du type « venin de serpents »). Puis enfin, il aborde le point particulier qui constitue l'objet de ses recherches personnelles : *L'hémolyse biologique dans ses rapports avec l'immunologie*.

Après avoir montré comment le phénomène hémolytique ainsi compris se rattache à l'étude générale de l'immunité acquise, l'auteur étudie tous les travaux auxquels ont donné lieu la réaction dont les termes sont : le globule rouge comme antigène, la sensibilisatrice hémolytique, et l'alexine. Il expose ensuite les résultats de ses recherches personnelles, portant sur l'utilisation du sérum de cobaye antimouton, sur la répercussion hématologique et biochimique que peuvent avoir sur le cobaye certains facteurs agissant sur les processus d'immunité (hémolyse) et se manifestant par des propriétés sérologiques particulières.

Parmi les nombreux résultats apportés par l'auteur, nous relevons comme particulièrement intéressants : la mise en évidence de la capacité antigénique des globules rouges, le rôle du stroma globulaire, le rôle anticorps des globulines du sérum, l'action exercée sur les anticorps hémolytiques par les protides hétérologues, par le facteur alimentaire et par le facteur lumineux, enfin l'influence exercée par les rayons ultra-violet, par les ions calcium, par le cholestérol et par le blocage du système réticulo-endothélial sur ces phénomènes hémolytiques.

Le travail de M. DIACONO est fort bien présenté, dans un style clair, net et concis, ce qui n'est pas toujours la règle dans l'étude de phénomènes aussi complexes. Nous devons, par ailleurs, le remercier de nous apporter, en dehors de données pratiques de la plus grande utilité, une telle bibliographie, qui représente la réunion de 569 indications françaises ou étrangères.

J. RÉGNIER.

Travaux du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy, fasc. 6, 1933. Soc. impr. typogr., Nancy, 1933. — Dans ce nouveau fascicule, le professeur LASSEUR expose les résultats de ses derniers travaux, lesquels ont porté particulièrement sur l'étude des propriétés physico-chimiques des solutions colorantes, sur l'analyse capillaire appliquée à l'étude de ces produits. Il apporte en outre de nouvelles recherches sur la fixation des colorants par les éléments microbiens, sur l'influence du pH et sur celle du sulfocyanure de potassium, sur l'état physico-chimique de quelques micro-organismes.

La deuxième partie de l'ouvrage a trait à quelques recherches nouvelles portant sur le phénomène de CHARRIN et ROGER (agglutination sérique des bactéries).
J. RÉGNIER.

Formulaire des Pharmaciens français (F. P. F.), 43^e édition, 1 vol. in-16, 362 pages, Paris, 1933. En vente à l'Association générale des Syndicats pharmaceutiques, 13, rue Ballu, Paris-9^e. Prix : relié, 12 francs ; broché, 8 fr. 50 (port, 2 francs en sus). — L'ancien *Formulaire du Loiret*, né voici plus de trente ans, est devenu le *Formulaire général des Pharmaciens français*, qui a été constamment tenu à jour et amélioré par une Commission présidée successivement par nos très dévoués et compétents confrères MM. MALMANCHE et BARTHET.

Ce formulaire comprend plusieurs parties d'étendue très inégale, dont la plus importante donne plus de 600 formules d'ampoules, solutions, élixirs, huiles, sirops, vins, lotions, pommades, sérums artificiels et préparations diverses destinées à la thérapeutique humaine. A la suite se trouvent un formulaire vétérinaire (8 pages), des renseignements sur des médicaments nouveaux et sur les tubes témoins de stérilisation, une table de solubilité d'un grand nombre de substances chimiques (16 pages), un tableau pour la dilution de l'alcool, une nomenclature des médicaments usuels avec leur posologie (56 pages), enfin la table alphabétique détaillée des matières.

On voit, de suite, que non seulement ce formulaire est indispensable dans toute officine, mais qu'il rendra également service aux médecins, en leur permettant de se documenter instantanément sur bon nombre de produits. Il permet encore, et c'est là un de ses buts primitifs, de remplacer certaines préparations coûteuses par d'autres analogues, qui, grâce à lui et à la désignation F. P. F., pourront être exécutées identiquement, sans hésitation, dans toutes les officines, ce qui, dans certains cas, procurera aux malades une économie de temps et d'argent.

En résumé, ce formulaire est un ouvrage éminemment pratique, d'un prix très abordable et avec lequel le pharmacien et ses collaborateurs doivent être tout à fait familiarisés.
R. WEITZ.

FREUDWEILER (R.). **Les falsifications des drogues et leur recherche microscopique en lumière ultra-violette filtrée.** Tiré à part du *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 31 pages, Imp. de l'ancienne Université, Zurich, 1933. — Les méthodes d'identification des drogues végétales appartiennent habituellement au domaine de la morphologie ou de la micrographie (description histologique des espèces). Des efforts ont cependant été tentés pour utiliser certaines méthodes physiques d'examen ; on a, en particulier, étudié à maintes reprises la fluorescence de la matière première elle-même ou des produits qui en dérivent.

Les recherches personnelles de l'auteur tendent à établir l'insuffisance de l'examen macroscopique. Il est nécessaire d'observer les *poudres* au micro-

scope convenablement éclairé par la lumière de Wood. Dans ces conditions, il semble que l'on puisse déceler non seulement la fraude, mais encore, dans certains cas, l'agent falsificateur.

L'analyste se permet d'insister sur le grand intérêt théorique qui s'attache à l'étude de cette propriété optique, mais aussi de signaler la difficulté de toute réalisation pratique pour l'analyse. La sensibilité de la méthode est telle que la plus petite trace d'impureté introduite fortuitement ou sciemment est capable de bouleverser tous les résultats.

M.-TH. FRANÇOIS.

LUILLIER (J.). **Le café dans la Colonie française de l'Oubangui-Chari**. 1 fasc., gr. in-8°, 63 pages, imprim. HUMBERT, Paris, 1933. — La production du café dépasse environ de 50 % la consommation, et ce n'est pas la première fois qu'on constate ce phénomène économique, angoissant pour les grands pays producteurs, le Brésil en tête naturellement. La notice de M. LUILLIER, ingénieur d'Agronomie coloniale, est donc pleine d'intérêt, car l'auteur envisage surtout la question au point de vue colonial français; la situation ne paraît pas trop inquiétante, si le colon français est suffisamment protégé et peut produire néanmoins à des prix accessibles, en économie dirigée. Mais, seuls les cafés de valeur supérieure trouveront des acheteurs et c'est là le point délicat de la production française.

Trois espèces seulement rentrent dans la consommation mondiale : le *C. arabica* pour 92,7 %, le groupe du *C. canephora* (Kouilou) pour 7 %, et le *iberica* pour 0,3 %.

Grâce à la protection des droits coloniaux, les cafés du groupe *canephora*, provenant surtout de Madagascar, représentent seulement 6,5 % de la consommation française, le reste des colonies donnant 2,5 %; près de 3.000.000 de sacs de 50 K^o nous sont fournis par l'étranger. S'il est permis d'espérer que les Colonies françaises pourront, un jour, satisfaire aux besoins de la métropole, ce jour est encore éloigné et il y a place pour de nombreux efforts. Seront-ils réalisables? En dehors de Madagascar, nos colonies des Antilles, des Nouvelles-Hébrides, de la Nouvelle-Calédonie, de la Côte Occidentale d'Afrique, du Congo et du Tonkin peuvent espérer concourir pour atteindre ce but.

M. LUILLIER étudie la situation actuelle et les probabilités ultérieures de l'Oubangui-Chari, où le café du type *excelsa*, déjà préconisé en de nombreux endroits, semble devoir donner un produit apprécié, surtout après sélection et préparation soignée.

L'auteur souligne que, depuis 1929, la Station des caféiers de Bangui a obtenu des résultats qui donnent tout espoir pour l'avenir.

Mais il faut, pour cela, que le Gouvernement de l'A. E. F. édicte des mesures sévères, pour que ne soit admis à l'exportation qu'un produit « normalisé » de bonne qualité, et que le prix de revient au Havre en puisse permettre la vente; il faudrait aussi le concours complaisant et effectif des commerçants et des brûleurs de café pour agir sur le goût de la clientèle.

En tout cas, il faut féliciter M. LUILLIER du soin apporté à l'étude intéressante que j'ai cru devoir signaler.

EM. PERROT.

CIGNOLI (FRANCISCO). **Antioxygènes, huiles solidifiées et pom-mades (Antioxygenos; aceites endurecidos y liparolados)**. Thèse de professorat, Faculté des Sciences médicales de l'Université de Buenos-Aires. 1 brochure in-8°, 38 pages, Buenos-Aires, 1933. — Dans la première partie de sa thèse, l'auteur parle des recherches entreprises par MOUREU et DUFRASSE pour assurer la stabilisation de l'acroléine, recherches

qui ont amené la découverte des antioxygènes, c'est-à-dire des corps capables d'empêcher l'altération, par l'oxygène de l'air, de certains produits tels que carbures d'hydrogène non saturés, huiles résinitifiables, aldéhydes, etc. Ensuite, il rappelle les travaux de SABATIER et SENDERENS relatifs à la transformation, à l'aide de l'hydrogène, en présence d'un catalyseur, d'huiles grasses d'origine animale ou végétale en graisses solides réfractaires au rancissement.

Dans la deuxième partie, M. F. CIGNOLI montre l'intérêt que ces découvertes présentent pour la préparation des pommades pharmaceutiques. On sait quel rôle important joue dans cette préparation le choix de l'excipient. Le plus employé autrefois, l'axonge, a le grave défaut de rancir sous l'influence de l'oxygène de l'air. Il subit de ce fait des altérations qui peuvent provoquer la décomposition des substances médicamenteuses avec lesquelles on le mélange. On combat ce rancissement en traitant l'axonge par le benjoin ou les bourgeons de peuplier, mais le rancissement, pour être retardé, ne s'en produit pas moins à la longue; aussi, dans les formulaires, la vaseline remplace-t-elle le plus souvent l'axonge. La substitution ne va pas toujours sans inconvénients, c'est pourquoi il est opportun de chercher ailleurs la solution du problème. Il semble qu'on la trouvera soit dans l'addition à l'axonge d'antioxygènes appropriés, soit surtout dans le remplacement de l'axonge par une huile grasse solidifiée à l'aide de l'hydrogène.

Les nombreuses expériences faites avec une huile de coton solidifiée ont permis les constatations suivantes :

Le produit obtenu s'est présenté sous la forme d'une graisse normale, blanche, onctueuse, inodore et fondant à la température du corps. Conservé pendant plus de six mois, en vase ouvert, dans un local chauffé et éclairé, il n'a pas offert la moindre trace de rancissement. Mis en contact avec la peau, il a été bien absorbé par elle.

Ces résultats satisfaisants permettent d'espérer une amélioration importante dans la technique des pommades pharmaceutiques. V. DIERS.

MICHEL (M^{lle} RENÉE). **Sur le fractionnement thermique des produits gazeux de la pyrogénéation de quelques bois coloniaux et de leurs principaux constituants.** *Th. Doct. Un. Paris (Pharm.)*, 1933; 1 vol. in-8°, 110 pages, MONNOYER, édit., Le Mans, 1933. — L'auteur applique à l'étude de six bois coloniaux (Dina, Azobé, Teck d'Afrique, Makoré, Iroko, Evino) et à celle de leurs constituants essentiels (pentosanes, celluloses, lignines) la méthode de pyrogénéation fractionnée imaginée par M. le professeur LEBEAU. La technique a été précisée, l'appareillage, toutes les phases expérimentales, la conduite des opérations, l'analyse des mélanges gazeux recueillis aux différentes phases de l'opération, le tracé des graphiques ont été examinés et décrits avec détails.

Les différentes substances ainsi traitées se sont trouvées caractérisées par la composition des gaz qu'elles sont susceptibles de dégager à des températures données.

Les hydrates de carbone (pentosanes et celluloses) sont capables dans les mêmes conditions de donner un dégagement d'anhydride carbonique et de gaz combustibles qui ne permettent pas de les distinguer entre eux. Par contre, si l'on pousse l'analyse plus loin, on constate que la proportion de méthane et la quantité de goudron sont plus faibles pour les pentosanes, tandis qu'il se forme moins de coke à partir des celluloses. Les lignines se caractérisent par une faible teneur en anhydride carbonique, un pourcentage nettement plus élevé en méthane et en gaz combustibles, un rendement en coke important.

Les lois conduisent à des résultats moyens en accord satisfaisant avec les chiffres calculés théoriquement d'après leurs teneurs respectives ou leurs différents constituants.

Outre ces résultats fort précis, M^{lle} R. MICHEL a proposé des procédés de séparation des divers éléments chimiques qui entrent dans la composition des bois et s'est spécialement attachée à l'étude des pentosanes, composés dont le degré de pureté est très variable suivant l'espèce botanique dont ils proviennent, la purification étant particulièrement pénible et aléatoire pour les bois fortement lignifiés. Mais, quelle que soit l'origine, la pyrogénéation fractionnée permet d'établir des diagrammes ayant un aspect identique, nettement différent de celui des celluloses et qui paraissent tout à fait spécifiques de ce groupe de glucides. La composition élémentaire paraît pouvoir être traduite par la formule $(C_5H_8O_4)^n$.

Cet important travail a nécessité une expérimentation très délicate, une patience et une habileté opératoire qui ne sont pas le fait d'un débutant. Il honore grandement son auteur et le laboratoire dont il sort.

M.-TH. FRANÇOIS.

DELÉTANG (R.). Contribution à l'étude de la réaction de Gram. *Th. Doct. Un. Paris (Pharm.)*, 1933, 1 vol. in-8°, 134 pages. Les Presses modernes, 7, rue de Beaujolais, Paris. — La réaction de GRAM a donné lieu à un nombre considérable de recherches, sans toutefois que son mécanisme ait été expliqué clairement. Les résultats obtenus par l'auteur tendent à prouver que deux ordres de phénomènes physiques concourent à sa formation : d'une part, adsorption du complexe violet de gentiane, iode au niveau de certaines micelles du cytoplasme; d'autre part, faible perméabilité des cellules « GRAM-positives » vis-à-vis de l'iode en solution alcoolique. Mais ces conditions préparent seulement les phénomènes chimiques, qui paraissent prépondérants et consistent en une combinaison véritable du complexe avec les lipides, les nucléoprotides et les lipoprotides à acides gras non saturés qui font partie intégrante du cytoplasme.

Ces conclusions théoriques reposent sur un grand nombre d'essais systématiques au cours desquels M. DELÉTANG, après avoir mis au point une technique d'expérimentation quantitative, a successivement étudié l'allure de la décoloration; l'influence des agents fixateurs sur la résistance à la décoloration de cellules de levure colorées par la méthode de GRAM, l'influence de l'âge de la cellule sur la résistance à la décoloration (levures et bactéries d'âges différents), l'influence du milieu de culture sur la résistance à la décoloration, l'influence des lipides, des nucléoprotides et des lipoprotides cellulaires sur la résistance à la décoloration.

Cet important travail expérimental qui met en lumière toute la valeur de la réaction de GRAM et en légitime l'emploi, non seulement dans le diagnostic clinique, mais encore pour la classification, est accompagné d'une analyse très complète et particulièrement soignée des différents mémoires français et étrangers ayant rapport à la question, ce qui n'était pas tâche aisée en raison de la grande abondance des documents. Ajoutons que cette excellente mise au point offre un intérêt évident pour les bactériologues, et, de plus, les problèmes qu'elle pose doivent retenir l'attention de tous ceux qui s'adonnent à la cytologie.

M.-TH. FRANÇOIS.

GRIGOROIU (J.). Examen et conservation du caoutchouc manufacturé. *Th. Doct. Un. Paris (Pharm.)*, 1933, 1 vol. in-8°, 128 pages, VIGOR frères, édit., Paris, 1933. — L'emploi du caoutchouc pour les objets d'hygiène

et de chirurgie se développe progressivement et ne semble limité que par la double question du stockage et de la conservation. L'auteur s'est appliqué, en examinant attentivement toutes les phases de la fabrication industrielle, à rechercher l'influence exacte des différents traitements auxquels est soumise la matière première. Les conclusions sont les suivantes :

Dans la vulcanisation il faut fixer entre 3 et 4 % la quantité de soufre absorbée par les micelles colloïdaux, l'emploi d'accélérateurs paraît obligatoire. Certains de ceux-ci présentent, de plus, le grand avantage d'avoir des propriétés antioxygènes. Les essais officiels (dosage de la gomme, en particulier) sont impuissants à assurer la bonne conservation des objets manufacturés; il serait nécessaire de leur adjoindre d'autres conditions telle la détermination du poids maximum des cendres et la composition de celles-ci et peut-être un certain contrôle au cours de la fabrication. Il faut insister cependant sur l'opportunité d'une large tolérance dans les exigences administratives.

Le vieillissement prématuré, distinct du vieillissement normal, est dû à un vice de fabrication et ne peut être retardé par l'utilisation des méthodes d'entretien (huile de paraffine) qui se révèlent très efficaces dans le second cas.

Ce travail, comme la plupart des études qui sont effectuées au laboratoire du colonel BRÜCK, a le grand mérite d'apporter des résultats d'une haute portée pratique, appuyés sur une expérimentation d'une rigueur scientifique indéniable.

M.-TH. FRANÇOIS.

LAMBIN (M^{lle} S.). **Méthodes de mesure de l'activité antimicrobienne des substances chimiques.** *Thèse Doctorat ès sciences*. Paris, 1933, 1 vol. in-8°, 206 pages, 9 figures, MASSON et C^{ie}, édit., 1933. — L'étude des substances antiseptiques présente un intérêt sans cesse croissant; en effet, les laboratoires de chimie apportent chaque jour des produits synthétiques nouveaux, destinés non seulement à combattre les microbes dans la nature ou les parties externes lésées de l'organisme, mais encore à protéger l'organisme contre la pullulation interne des germes.

Les bactériologistes étrangers, en particulier de langues allemande et anglaise, ont, depuis fort longtemps, cherché à mettre au point des techniques susceptibles de donner une mesure de la valeur antiseptique des substances chimiques. Certaines de ces techniques, telles que celle dite du « coefficient phénol » sont même officiellement reconnues. Il n'en reste pas moins que la question n'est pas encore définitivement tranchée. C'est que, dans cette mesure, les auteurs se heurtent à de multiples difficultés, qui tiennent, pour la plus grande part, à l'élément microbien lui-même; par ailleurs, dans l'appréciation des résultats, ils doivent s'assurer que la quantité de substance antiseptique transportée dans le milieu d'essai de survie des germes est insuffisante pour s'opposer au développement des germes restés vivants.

Ces diverses difficultés rendent la question très complexe. C'est pourquoi nous devons être reconnaissants à M^{lle} S. LAMBIN qui, dans le laboratoire de M. J. RÉGNIER, s'est attachée d'abord à présenter une mise au point impeccable de la question, puis à étudier les différents facteurs intervenant dans l'essai, et enfin à présenter deux techniques d'essai qui tiennent compte de toutes les nécessités du problème.

On trouvera, dans le premier chapitre de cette thèse, toutes les indications concernant les méthodes d'étude des substances antiseptiques, les travaux étrangers, qui y sont étudiés et critiqués avec un sens très aigu de l'expérimentation bactériologique.

Dans la deuxième partie, on trouvera une étude complète de l'influence qu'exercent sur le résultat final tous les facteurs liés, soit à l'antiseptique (pureté, stabilité, etc.), soit à l'organisme microbien (quantité, qualité, espèce, souche, âge, milieu de suspension), soit au milieu intermédiaire de l'essai (matières salines-albumine), soit aux conditions extérieures (température, temps), soit aux milieux de subculture, soit à l'action antigénétique. Enfin, dans la troisième partie, la plus importante de l'ouvrage, se trouvent exposées les deux techniques proposées par l'auteur. L'une d'elles est facile à réaliser et permet l'évaluation de l'erreur possible. L'autre, plus difficile et plus longue à réaliser, permet de supprimer cette cause d'erreur, et est applicable à toutes les substances chimiques.

Un tel travail représente un nombre d'expériences extrêmement grand. De plus, rédigé dans un style clair et concis, il apporte une documentation bibliographique très importante. Pour la commodité du lecteur, on trouve, groupées à la fin du volume, par ordre alphabétique, les 314 références, la plupart en langue allemande ou anglaise, citées au cours du texte.

Devant l'importance des travaux étrangers en bactériologie, la Faculté de Pharmacie de Paris peut s'honorer, à juste titre, d'avoir donné naissance à celui-ci.

M.-TH. FRANÇOIS.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

La tension superficielle des huiles. CANALS (E.) et RAMAHENINA-RANAIVO. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., **16**, p. 431. — Par une technique donnée, on peut non seulement différencier des huiles différentes, mais encore des huiles de même nature d'origine différente. B. G.

Composition du beurre de vache. Etude de la laurobutyrozélaïne. SCHUSTER (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., **16**, p. 465. B. G.

Réalité, nature, localisation de l'adrénaline « virtuelle ». PAGET (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 617. B. G.

Oxydation de l'huile de ricin officinale par le permanganate de potassium. Etude de la triazélaïne. SCHUSTER (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 5. B. G.

Mesure du calcium sanguin. GUILLAUMIN (CH.-O.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 65. B. G.

Le carotène en général et le carotène des capsules surrénales en particulier. BAILLY (O.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., **15**, p. 531 et 570. B. G.

Sur la destinée du carotène dans l'organisme animal. BAILLY (O.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 932. — Le carotène absorbé par

les animaux est en partie transformé en vitamine A et mis en réserve dans le foie, et en partie fixé tel quel par certains organes, principalement par les surrénales et l'ovaire. R. D.

Ammoniaque sanguine et ammoniogenèse rénale. POŁONOWSKI (M.), BIZARD (G.) et BOULANGER (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 408, p. 1672. — L'enrichissement constant en ammoniaque du sang de la veine rénale, quel que soit le taux de l'ammoniémie artérielle, ne peut s'interpréter que par l'existence dans le sang d'un composé azoté labile, formé au sein des tissus et décomposé au niveau du rein. R. D.

Vagotonine et régulation de la pression artérielle. SANIERNOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 408, p. 1032. — Les auteurs soulignent l'importance des effets de la vagotonine sur la régulation de la pression artérielle. R. D.

L'emploi des correctifs de la fermentation panaiire et le préjugé du pain extra-blanc au 1^{er} Congrès international de la panification tenu à Rome du 20 au 25 juin 1932. BRÜCK (P.) et CHEVALIER (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 408, p. 990. R. D.

Recherches préliminaires sur la fluorescence des piquettes de raisins secs aux rayons ultra-violetes filtrés. KROCH (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 408, p. 1027. R. D.

Sur le pouvoir réducteur des tissus hépatiques en présence d'alcaloïdes, d'acides, de bases ou de sels et d'eaux minérales. BOUTARIC (A.) et JACQUINOI (T.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 408, p. 1054. — Les auteurs étudient l'influence exercée par différentes substances sur la réduction du bleu de méthylène par les tissus hépatiques en présence de bicarbonate de sodium. R. D.

Les origines de l'oxalémie chez l'homme. LOKPER (M.). *Nutrition*, 1933, 3, p. 1. — L'origine de l'acide oxalique doit être rapportée : à l'absorption excessive ou à l'assimilation ralentie des sucres, au métabolisme défectueux et ralenti des glucides des tissus (surtout du glycogène), à la formation intra-intestinale d'acide oxalique aux dépens de certains gros parasites comme le ténia. L'insuline est un des meilleurs médicaments actuels de l'oxalémie parce qu'elle s'attaque directement à sa cause : le défaut de combustion normale et régulière du sucre. M. M.

Dosage de l'acide oxalique du sang. TONNEL (J.). *Nutrition*, 1933, 3, p. 15. — Défécation des sérums par acide trichloracétique au bain-marie bouillant, en présence d'une très petite quantité d'HCl. Précipitation de l'acide oxalique, à pH = 5 par CaCl_2 . L'oxalate de Ca, séparé, lavé, est mis en contact avec un excès de MnO^+K . On ajoute, après oxydation, une solution de sulfate ferreux ammoniacal dont on titre l'excès par MnO^+K . On opère : sur sérum additionné de 1 milligr. d'acide oxalique et, comparativement, sur un sérum artificiel additionné de 1 milligr. d'acide oxalique. Un troisième essai, à blanc, renferme seulement les solutions de MnO^+K et de sulfate ferreux. M. M.

L'oxalorachie. ROULLON (G.). *Nutrition*, 3, 1933, p. 13.

Le mucus de la vésicule biliaire. BAUER (RENÉ) et CHINASSI HAKKI (A.). *Presse médic.*, 27 avril 1932, 40, n° 34, p. 650-653. — Lorsque la fonction absorbante de l'épithélium vésiculaire est supprimée à la suite d'une ligature du cystique, les cellules de revêtement prennent tous les caractères de cellules à mucus. Toute viciation du fonctionnement physiologique normal des cellules de l'épithélium vésiculaire semble provoquer une sécrétion de mucine; les mucines sont des glyco-protéides qui précipitent à froid par l'acide acétique; à l'ébullition en milieu acide, elles donnent de la glyco-samine; les pseudo-mucines et les nucléo-protéides ne donnent pas ce corps réducteur. R. R.

Contribution à l'étude du mucus gastrique. FONTAINE (RENÉ). *Presse médic.*, 27 avril 1932, 40, n° 34, p. 678-681. — L'estomac est tapissé d'une muqueuse à la surface de laquelle règne un épithélium formé d'une couche unique de cellules caliciformes à mucus. Les colorants: mucicarmin et thionine, ne colorent ce dernier que sous certaines conditions; la réaction rouge de la thionine disparaît lorsqu'on alcalinise; cette réaction rouge, nette pour le mucus de la zone fundique, indiquerait un mucus acide et adulte. R. R.

La toxicité de l'urée. BINET (LÉON), ARNAUDET (A.) et MARQUIS (M^{lle} M.). *Presse médic.*, 4 mai 1932, 40, n° 36, p. 709-710. — L'urée, à dose élevée, diminue la respiration tissulaire et gêne les phénomènes de fermentation lactique. R. R.

Etude physiologique et clinique d'une hormone antéhypophysaire. LAROCHE (GUY) et SIMONNET (H.). *Presse médic.*, 4 mai 1932, 40, n° 36, p. 710-713. — L'hormone gonadotrope active la maturation du follicule, en stimule la sécrétion et active la fonction ovarienne déficiente. La folliculine a une action directe sur tout le tractus génital. R. R.

Composés du soufre et croissance. BINET (LÉON) et MAGROU (J.). *Presse médic.*, 28 mai 1932, 40, n° 43, p. 853-854. — Taux de glutathion dans les divers organes d'un *Pelargonium* jeune; action de l'hyposulfite de soude sur la croissance du cresson alénois (*Lepidium sativum*) et sur l'évolution des têtards (*Rana temporaria*). R. R.

Hypoglycémie alimentaire. LABBÉ (MARCEL), BOULIN (R.), PETRESCO (M.). *Presse médic.*, 4 juin 1932, 40, n° 43, p. 885-887. — Les hypoglycémies médicamenteuses (insuline) et celles découlant d'un surmenage excessif sont transitoires et disparaissent par ingestion de sucre. D'autres sont provoquées par l'apport de glucose et se manifestent aussitôt par une flèche sur le graphique. De nombreux auteurs ont observé une chute du glucose sanguin à 0 gr. 50/100. MARCEL LABBÉ a trouvé des chiffres tout de même supérieurs à 0,80. Cette chute du taux est-elle déterminée par un état vagotonique ou par une hypersécrétion insulaire, celle-ci découlant quelquefois de polyphagie? R. R.

Du danger des explications simplistes en biologie et en médecine. MAURIAC (PIERRE). *Presse médic.*, 15 juin 1932, 40, n° 48, p. 941-944. — « La maladie de l'homme, c'est la curiosité inquiète des choses qu'il ne peut savoir, et il ne lui est pas si mauvais d'être dans l'erreur que dans cette curiosité inutile », disait PASCAL. En médecine, le moindre chiffre attire et le chercheur délaisse l'empirisme (cher à CLAUDE BERNARD) et le bon sens

et le cœur (tel que l'entendait PASCAL). Il ne faut attendre absolu, simplicité de ce qui n'est que complexité, et ce sont bien les titres de grandeur de l'observation.

R. R.

Synthèse et pharmacologie des hormones et des vitamines. MORHARDT (P. E.). *Presse médic.*, 18 juin 1932, 40, n° 49, p. 966-969. — Sur les six vitamines nettement isolées, nous connaissons la formule développée de trois d'entre elles. Les hormones complexes et lipo-solubles commencent à être bien connues.

R. R.

La cholécystographie rapide. ANTONUCCI (CÉSAR). *Presse médic.*, 22 juin 1932, 40, n° 50, p. 983-986. — Diète pauvre en hydrates de carbone (bouillon, œufs, viande) pendant trois ou quatre jours avant l'épreuve. Injection intraveineuse de 125 cm³ de solution glucosée à 40 %, puis dix minutes après 2 gr. 50 de tétraïode, puis injection sous-cutanée de 25 unités d'insuline. Normalement la vision est nette au bout d'une heure, maxima en deux heures. La vésicule normale se trouve amplifiée, dilatée par un afflux de bile, chargée du composé opacifiant.

R. R.

Constitution chimique de l'urée et syndrome azotémique, toxicité urémique. MERKLEN (PR.) et GOUNELLE (H.). *Presse médic.*, 6 juillet 1932, 40, n° 54, p. 1053. — L'urée a, par elle-même, un rôle toxique; LÉON BINET a montré qu'elle entrave la fermentation lactique.

R. R.

Notions nouvelles sur le rôle biologique du brome. RIVOIRE (R.) et KERN (E.). *Presse médic.*, 9 juillet 1932, 40, n° 55, p. 1075. — Bromémie de la psychose maniaque, influence de l'hypophyse sur le métabolisme du brome (travail de ZONDEK); action du brome sur le sommeil.

R. R.

La carence en celluloses. FIESSINGER (NOEL). *Presse médic.*, 27 juillet 1932, 40, n° 60, p. 1173-1175. — Cet « aliment encombrant » détermine par sa carence partielle un syndrome d'anxiété, où le sujet ne pense qu'aux méfaits possibles de son tube digestif. L'auteur conseille de prendre non cuits : prunes, cerises, poires, raisins, pommes; et cuits : myrtilles, groseilles, reines-Claude, pêches, pommes, légumes verts non hachés.

R. R.

Chimie analytique. — Toxicologie.

Recherche de l'antipyrine dans le pyramidon. DEQUÉNOIS (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 28. — Dans un petit verre à pied mettre quelques centimètres cubes de solution de pyramidon à essayer. Ajouter au fond du verre au moyen d'une pipette effilée quelques centimètres cubes d'acide nitrique nitreux. Il se forme immédiatement un anneau violet qui caractérise le pyramidon. Au-dessous l'acide doit se colorer uniformément en jaune verdâtre. La présence d'antipyrine serait indiquée par la formation d'une zone brun jaunâtre au-dessous de l'anneau violet, puis après un temps allant jusqu'à cinq minutes, il se forme entre l'anneau violet et l'anneau brun un anneau vert de nitroso-antipyrine.

B. G.

Microdosage du carbone à l'état organique dans les eaux. PICON (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 5. — Le dosage du carbone effectué après évaporation au bain-marie et avec addition finale,

soit d'HCl, soit de baryte, paraît indispensable pour suivre toute méthode de purification des eaux, qu'il s'agisse d'eaux de rivière devant être filtrées puis javellisées pour être livrées à la consommation ou d'eaux usées, telles que les eaux d'égout et les eaux industrielles chargées en matières organiques et devant être évacuées dans les cours d'eaux. Les recherches de l'auteur montrent que l'essai au permanganate, bien qu'ayant une valeur très relative, garde cependant son intérêt pour la détermination de la qualité des eaux, une partie du carbone des eaux potables se trouvant vraisemblablement à l'état d'acides volatils agissant peu sur le permanganate.

B. G.

Dosage de la santonine par la 2 : 4 dinitrophénylhydrazine. FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 19.

B. G.

Gamme-étalon pour nesslerisation. DANET (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 68. — Cette gamme est préparée avec un mélange de chromate jaune de potasse et de nitrate de cobalt. Elle est très stable.

B. G.

Recherches sur la précipitation des sucres et des polyols par les hydroxydes métalliques en milieu alcalin. I. Caractère général de cette précipitation. II. Mécanisme de la précipitation, conséquences pratiques. FLEURY (P.) et COURTOIS (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 97 et 145.

B. G.

Le dosage du titane dans les pommades. KABANE (E.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 194.

B. G.

Le dosage des ions phosphorique et glycérophosphorique par la méthode mercurimétrique. IONESCO-MATIU et M^{me} POPESCU (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 471.

B. G.

Sur une technique permettant l'extraction facile de certains hétérosides. HÉRISSEY (H.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 513.

B. G.

Un nouveau cas d'empoisonnement mortel par le véronal. LABORDE (E.) et DUQUÉNOIS (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 479. — Les auteurs concluent : 1^{re} que la sublimation du véronal est une propriété précieuse en analyse toxicologique et qui permet dans certains cas d'aiguiller les recherches ; 2^o la méthode de STAS (modifiée par OGIER-KOHN-ABREST) permet de trouver les dérivés barbituriques, mais lorsque le toxicologue sait par avance qu'il est en présence d'un de ces composés, il a intérêt, désirant obtenir pour un dosage un extrait bien purifié, à employer la technique simple et rapide de FABRE et FREDET qui utilise la protéolyse des organes par la pancréatine.

B. G.

Lipurie. Lipémie. PECKER. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 197. — Notes relatives à deux malades ayant présenté de la lipémie et de la lipurie (pour l'un d'eux).

B. G.

Microdosage par la méthode néphélométrique au sulfate de baryum. CHATRON (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 324.

B. G.

Dosage du pyramidon par cyano-argentimétrie. MACHION (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 329. B. G.

Mesure de l'acidité des vins rouges au moyen des indicateurs fluorescents. VOLMAR (Y.) et CLAVERA (S. M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934, 8^e s., **13**, p. 561. B. G.

Tableaux pour la recherche et la détection des produits utilisés dans la chimie meunière. BRÜCKE (P.) et MOGOS-MARIN. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934, 8^e s., **13**, p. 574. B. G.

Détermination quantitative de l'iodobismuthate de quinine. BRACALONI (L.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 422. B. G.

Dosage du soufre sanguin. CHAIRON (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 425. B. G.

Les réactions spécifiques de l'acide citrique. Leur application à la recherche et au dosage de ce composé dans les liquides biologiques. CAUFELAIN (E.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934, 8^e s., **13**, p. 435. B. G.

Détermination quantitative de la lécithine dans quelques corps gras. FOYN (ERNEST). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 465. B. G.

Sur un dosage direct des iodures par argentimétrie. Application au dosage de l'iodure de potassium dans la teinture d'iode iodurée. FLEURY (P.) et COURTOIS J. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934, 8^e s., **13**, p. 478. B. G.

Dosage des protéides du sérum sanguin par la méthode à l'acétone de Piettre et Vila. Comparaison des résultats avec ceux de la méthode aux sels. ARCAND (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 518. — L'auteur, après avoir décrit avec précision la technique de P. et V. appliquée au dosage des protéines du sérum, montre ensuite que les résultats obtenus par cette méthode sont, tout au moins en ce qui concerne les sérums normaux, comparables à ceux donnés par la méthode au sulfate de sodium de HOWE. B. G.

Caractères et essais de l'argent colloïdal par voie chimique. GAUME (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 609. — Un argent colloïdal pourra être considéré comme de très bonne qualité commerciale s'il répond aux essais suivants : aspect physique : brillant. Couleur gris bleuâtre ; solution dans l'eau distillée (à 0,1 %) ; aucun résidu ou dépôt après une demi-heure de repos. Solution limpide très légèrement dichroïque (rouge verdâtre) ; teneur en argent entre 70 et 72 % ; alcalinité en NaOH 1 à 1,5 °. B. G.

Dispositif pour le dosage de l'acidité fixe dans les vins. BRÜCKE (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., **13**, p. 77. B. G.

Sur la détermination de l'iode contenu dans quelques spécialités pharmaceutiques. THOMAS (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., **15**, p. 597. B. G.

Dosage, localisation, élimination du bismuth dans l'organisme. PAGET, LANGERON et DEVRIENT. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 600. B. G.

Dosage de l'acide urique dans l'urine. Modification de pratique apportée à la méthode de Ronchèse. RENAUDIN (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 109. — La filtration de l'urate d'ammoniaque est effectuée à l'aide du vide. Elle est rapide et ne permet pas au précipité de sécher d'autant plus que le filtre, posé à plat sur un BUCHNER, est submergé par le liquide tant que celui-ci n'est pas totalement filtré. B. G.

Sur quelques nouvelles réactions des sels de quinine, nouvelle méthode volumétrique pour le dosage de l'alcaloïde. M^{me} PAPAVALSILIOU (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 167. B. G.

Sur une nouvelle méthode générale pour le dosage de la quinine par voie volumétrique. JATRIDÈS (D.) et THOMIS (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 230. B. G.

Nouvelle méthode d'évaluation rapide du sucre réducteur dans les sirops, le sang, le liquide céphalo-rachidien, le lait et l'urine. TRIFON-UGARTE. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 60. — La base de la méthode réside dans la réduction que le sucre produit sur les sels de cuivre en solution alcaline. Le procédé n'exige qu'un seul réactif de préparation facile et qui peut s'employer concentré ou dilué. B. G.

Sur l'élimination de l'ion phosphorique à l'état de phosphate triplombique dans le dosage du sodium par la méthode acéto-uranimagnésienne. BOUGAULT (J.) et CATTELAÏN (E.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 97. B. G.

Sur l'emploi des filtres d'amiante pour le microdosage de l'urée. ROBERT (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 100. — Ayant été conduit à substituer des filtres d'amiante aux microfiltres, l'auteur n'a obtenu de bons résultats qu'autant que l'amiante utilisé répondait à des conditions nettement déterminées. B. G.

Règles générales de l'essai biologique des médicaments. PENAU (H.) et SIMONNET (H.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 116-190. B. G.

Emploi de l'oxydation sulfo-chromique pour le microdosage iodométrique de l'urée sanguine. CUNY (L.) et ROBERT (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 7. — Oxydation sulfo-chromique de la xanthylurée. La prise d'essai peut être de 0 cm² 5. B. G.

Contribution à l'étude toxicologique de l'adrénaline. Nuovo contributo allo studio chimico tossicologico della adrenalina. VENTUROLI (G.). *Bollettino chimico farm.*, 71, n^o 24, p. 957. — L'auteur a abandonné à la putréfaction, pendant neuf mois, un mélange de viande et d'adrénaline. Le produit alcaloïdique retiré du mélange ne présentait plus les réactions de l'adrénaline, mais donnait encore les réactions de BROUARDEL et BOUTMY (coloration

bleue par un mélange de ferricyanure et chlorure ferrique) et de JUNGMANN (coloration bleue par l'acide phosphomolybdique et l'ammoniaque). Ces deux réactions sont dues à l'oxyadrénaline qui a résisté à la putréfaction.

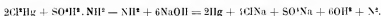
A. L.

Dosages gazométriques de diverses substances. Determinazioni gazo metriche effettuabile con un ureometro. D'ESTE (G.). *Bollettino chimico farm.*, **71**, n° 11, p. 437. — L'auteur dose, à l'aide de l'uréomètre, un certain nombre de substances capables de donner, sous l'action de réactifs appropriés, le dégagement d'un gaz qu'il suffit de mesurer. Ainsi, les sels cuivriques en solution alcaline, traités par le sulfate d'hydrazine à une température non inférieure à +20°, donnent un dégagement quantitatif d'azote :



La présence d'une trace de chlorure ferrique est nécessaire.

Dans les mêmes conditions, les sels mercuriques donnent la réaction :

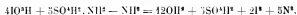


Inversement, l'hydrazine peut être titrée par le sublimé.

Les iodates réagissent en liqueur alcaline pour donner :



Au contraire, en liqueur acide, on a :



puis la liqueur se décolore lentement et la réaction finale correspond alors à l'équation précédente. Une trace d'iodure inhibe la réaction.

Avec les bromates, la réaction n'a pas lieu en liqueur alcaline. En liqueur acide, elle donne 3 N² pour 2 BrO³H, mais exige la présence d'une trace de bromure.

Les sels d'hydrazine peuvent encore se doser par l'hypobromite, qui dégage tout l'azote de l'hydrazine.

Les hypobromites, qui peuvent se doser par l'hydrazine, peuvent aussi, de même que les hypochlorites, se doser par l'eau oxygénée qui réagit ainsi qu'il suit :

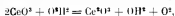


Il suffit alors de mesurer le volume de l'oxygène dégagé.

Inversement l'eau oxygénée, de même que le peroxyde de sodium, peuvent se doser par l'hypobromite et par mesure du volume d'oxygène dégagé.

A. L.

Dosages gazométriques de diverses substances. Determinazioni gazo metriche effettuabile con un ureometro. D'ESTE (G.). *Bollettino chimico farm.*, **71**, n° 18, p. 717. — Suite de l'étude précédente. L'auteur effectue le dosage des sels de cérium, en les transformant en sels cériques par SO⁴H² et le persulfate d'ammonium, à chaud, puis il fait agir l'eau oxygénée :



et mesure l'oxygène dégagé.

Celui des vanadates peut s'effectuer par action du sulfate d'hydrazine en liqueur acide, et dosage de l'azote dégagé. Il se forme du sulfate de vanadyle bleu.

Les chromates, persulfate, permanganate, peroxydes, peuvent être dosés par une méthode analogue.

A. L.

Pharmacologie. — Chimie végétale.**La cellule photo-électrique et ses applications pratiques.**

ANDANT (A.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1932, n° 2, p. 37. — Les cellules photo-électriques sont basées sur la propriété qu'ont certains métaux d'émettre des électrons sous l'action de la lumière. L'auteur étudie leur construction — choix du métal et de l'enveloppe — et leurs conditions d'emploi par le pharmacien.

L.-P. B.

Rôle des biochimistes pharmaciens dans l'organisation de la défense passive contre les attaques aériennes.

BRUÈRE (P.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1932, n° 2, p. 50; I. *Détection et neutralisation*, n° 4, p. 122; II. *Protection collective*, n° 5, p. 146 et III. *Protection individuelle*, n° 6, p. 208. — Ensemble de directives pour les biochimistes pharmaciens appelés à jouer le rôle de conseiller technique dans les Commissions départementales et urbaines de défense passive contre les produits agressifs. Étude du milieu confiné avec application aux abris et aux appareils isolants; choix du matériel de désinfection, etc.

L.-P. B.

La réaction de Pecker et sa relation avec la présence du cuivre dans l'eau distillée de laurier-cerise. Absence de l'étain dans ce médicament.

GOUSE (J.) et HUGOT (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 20. — Pendant la préparation de l'eau de laurier-cerise dans les alambics en cuivre, ce métal est attaqué et passe en petite quantité à l'état de cyanure de cuivre, que l'excès d'acide cyanhydrique transforme en acide cuprocyanhydrique soluble. Sous cette forme, le cuivre réduit le réactif sulfo-molybdique utilisé par PECKER, ainsi que le réactif sulfo-azoto-molybdique de MEILLÈRE. C'est au cuivre qu'il faut attribuer également les diverses réactions qui indiquent la présence d'une substance réductrice dans l'eau de laurier-cerise. Ces réactions ne sont dues qu'à la présence du complexe cuprocyanhydrique, à l'exclusion de composés solubles de l'étain.

B. G.

Etude de l'huile d'arachides commerciale. SCHUSTER (G.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 236.

B. G.

Sur les glycéro-phosphomolybdates. FLEURY (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 333.

B. G.

Histoire de l'arachide. ANDRÉ (EMILE). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 390.

B. G.

Examen micro-colorimétrique des farines, pâtes et pains. BRUÈRE (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 420.

B. G.

Action de l'ammoniaque et de quelques bases organiques sur le calomel. VOYNET (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 344. — Le calomel est décomposé par la plupart des amines et par leurs chlorhydrates; il se dédouble en mercure et en bichlorure qui se combine avec le réactif mis en jeu. L'alcalinité du réactif influence l'intensité de la réaction. L'auteur pense que l'adsorption du calomel par l'organisme s'effectue suivant ce mécanisme. Ce sel arrive dans l'estomac où le milieu est normalement acide; il ne subit pas de décomposition. Arrivant dans

l'intestin, il se trouve en présence de sels alcalins d'acides aminés et, à ce contact, il se dédouble partiellement pour donner lieu à la formation de chloromercurate soluble et de mercure finement divisé. B. G.

La chronaxie. Ses applications à la pharmacologie. HAZARD (H.) et WYRMER (LISE). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 351. B. G.

Recherches chimiques comparatives sur les ovaires de quelques espèces animales et sur les poudres d'ovaires du commerce. VINTILESCO (I.) et BIBESCO (I.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 369. B. G.

Composition du beurre d'illipé. Étude de l' α -dilauro β azélaïne et de l' α -dilaaurine. SCHUSTER (G.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 16, p. 421. B. G.

Les récents travaux sur la constitution des pectines. BRIDEL (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 99. B. G.

Sur le vicioside. HÉRISSEY (H.) et CHEYMOL (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 137. B. G.

Sur une falsification possible du safran par le rocou; moyens de la déceler. BRETIN (PH.), MANCEAU (P.) et NAMBAR (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 369. — Traiter le produit suspect par un des produits suivants : acide oléique, benzène, toluène, trichloréthylène, tétrachloroéthane, sulfure de carbone. La solution évaporée à sec donnera par SO_4H^2 concentré une coloration bleu verdâtre indiquant la présence du rocou. B. G.

Sur la viscosité des sirops pharmaceutiques. CANALS et BALMELON. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 345. B. G.

Un nouveau modèle d'abaque pour le calcul de la constante d'Ambard. DANET (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 348. B. G.

L'ergot de seigle et ses préparations. Composition. Essai. LÉGER (E.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 351. B. G.

Sur les solutions injectables de chlorure d'acétylcholine. Solutions aqueuses et solutions anhydres. LEMAITRE, BOINOT et KAHANE. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 49. B. G.

La fixation de l'iode par les teintures officielles envisagée comme procédé de caractérisation et comme critérium de leur valeur. MORVILLEZ et LECLERCQ. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8^e s., 15, p. 273. B. G.

Sur une fraude des sulfures solubles d'usage pharmaceutique. CAZENEUVE (P.) et HUGOUNENQ (L.) *Annales des falsif.*, Paris, 1933, 26, n^o 295-296, p. 417. — Les auteurs signalent des produits spécialisés destinés à remplacer les bains de Barèges, et qui ne renferment pas trace de sulfures solubles. Le soufre y existe à l'état de soufre précipité, et la couleur jaune est produite par un chromate ou par un colorant organique. A. L.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Action désintoxicante du soufre colloïdal dans l'intoxication oxycarbonée. VITA (N.) et SALMOIRAGHI (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 166, p. 519-528. — Le soufre colloïdal modifie beaucoup le spectre d'absorption du sang oxycarboné. Il protège le cobaye contre le CO et nécessite des doses trois fois plus fortes de CO pour provoquer la mort de l'animal.

P. B.

Le traitement médicamenteux du besoin d'oxygène. DECHARNEUX (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 692-695. — Dans un besoin d'oxygène peu prononcé, obtenu par dépression barométrique, il y a avantage à donner des excitants du centre respiratoire tels que lobéline, hexétone et coramine. Si le besoin d'oxygène est très prononcé, l'injection d'hexétone et de lobéline hâte la décompensation du centre respiratoire. La coramine, au contraire, semble être le médicament de choix du besoin d'oxygène modéré comme du besoin d'oxygène grave.

P. B.

L'action du benzol sur les organes isolés. DAUTREBANDE (L.) et WAUCOMONT (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 698-699. — Le benzol, soit en inhalation par la trachée sur l'animal *in toto*, soit en contact *in vitro* avec les organes isolés, jouit de propriétés paralysantes particulièrement puissantes qui s'exercent au niveau du muscle lui-même.

P. B.

Contribution à la pharmacologie de l'« Adonis vernalis ». HATCHER (R.) et HAAG (H. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 47, p. 217-232. — Etude chez le chat de l'infusé, de la teinture et de l'extrait chloroformique d'adonis. L'adonis ne présente pas d'avantage sur la digitale, mais peut être utile en clinique quand la digitale n'est pas indiquée.

P. B.

Influence de la caféine sur la contraction isotonique dans les études sur la fatigue du muscle strié. CHENEY (R. H.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 42, p. 173-185. — La coordination physiologique du mécanisme moteur du muscle gastrocnémien de grenouille est améliorée sous l'influence de faibles concentrations de caféine.

P. B.

Effet de la caféine sur les cœurs de poulet pré- et post-vagaux. BRINLEY (F. J.). *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, p. 357-361. — L'auteur a soumis des cœurs pré- et post-vagaux d'embryons de poulet à l'action de solutions de caféine à M/100, M 1.000 et M/10.000 pour déterminer si cette drogue affecte le muscle cardiaque ou les nerfs innervant le cœur. La caféine peut détruire partiellement ou complètement le pouvoir conducteur des fibres musculaires constituant le faisceau auriculo-ventriculaire. Elle déprime aussi la fréquence des contractions du cœur innervé par son action sur le vague. Aux concentrations utilisées la caféine ne détermine pas de tétanie ni n'empêche la contraction du muscle cardiaque.

P. B.

Relations de la dose de caféine et du poids du corps dans la réponse du muscle strié. CHENEY (R. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, 45, p. 389-401. — Relation nette entre la dose de caféine et de poids du corps, au point de vue du phénomène de la fatigue dans les préparations sciatique-

gastrocnémien mesuré par les contractions isotoniques des muscles caféinés et non caféinés du même animal, fatigués dans des circonstances identiques.

P. B.

Effet de la caféine sur les mélanophores de « Fundulus ».

BAINLEY (F. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 325-333. — Les mélanophores des larves et des adultes de *Fundulus* sont des cellules musculaires lisses modifiées ou spécialisées innervées par le sympathique. La caféine aux concentrations variant de M/100 à M/1.000 dans l'eau de mer détermine une expansion des mélanophores contractés au préalable. Les mélanophores libérés de l'influence du système nerveux par section des nerfs ne répondent plus à la caféine. La caféine exerce donc un effet dépresseur marqué sur le système nerveux sympathique innervant les mélanophores, mais est sans effet sur les cellules musculaires lisses modifiées qui les constituent.

P. B.

Action intestinale de la caféine. KOMANT (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **163**, p. 635-643. — La caféine, la théobromine et la théophylline n'exercent qu'une très faible action excitante sur les mouvements pendulaires et le tonus de l'intestin grêle du lapin, mais, par contre, elles déterminent une forte excitation péristaltique sur l'intestin grêle du cobaye, même dans le repos de fatigue et après paralysie de la péristaltique par la morphine ou l'adrénaline.

P. B.

Sur la question de la toxicité de la caféine en administration chronique. EICHLER (O.) et MÜGGE (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 89-96. — Intoxication chronique des rats blancs par de fortes doses de caféine (0 gr. 1 par kilogramme). Pas d'effets sur leur fécondité, leur mortalité et leur courbe de poids.

P. B.

Effet du métaphène sur le rein. CRITTENDEN (P. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 39-49. — Le métaphène, aux doses de 25 à 30 milligr. (1,1 à 4 milligr. par kilogramme intraveineux) détermine une diurèse marquée chez le chien. La répétition deux fois par semaine de cette dose entraîne des lésions rénales. On ne doit donc pas employer le métaphène comme diurétique en clinique. L'importance des lésions histologiques n'est pas proportionnelle à la dose injectée. Administré au chien à la dose de 0 milligr. 4 à 0 milligr. 2 par kilogramme, deux fois par jour pendant trois jours, le métaphène ne détermine pas de lésions rénales; cette dose peut être utilisée dans les septicémies chez l'homme. Le novasurol et le salyrgan donnés aux doses diurétiques nettes (2 à 3 milligr. par kilogramme) deux fois par semaine pendant quatre mois ne déterminent pas de lésions rénales ou seulement des modifications histologiques légères. La dose minima mortelle de salyrgan en injections intraveineuses est d'environ 18 milligr. par kilogramme. L'administration antérieure d'une dose subléthale de salyrgan et de métaphène augmente la dose mortelle.

P. B.

VI. Action circulatoire du salyrgan. MÜLLER (K. O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, p. 242-257. — Etude de l'action vaso-constrictive rénale et périphérique du salyrgan. Dépression du cœur isolé et perfusé de grenouille, hypotension chez le lapin par action dépressive cardiaque.

P. B.

Action du rénotrat sur l'excrétion du mercure. STEINKAMM (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 354-358. — L'excrétion urinaire

du salyrgan administré par voie veineuse chez le lapin n'est pas influencée par le rénocrat (poudre desséchée de racine de salsepareille). P. B.

Élimination de la salipyrine chez l'homme et chez le chien. VLADESCO (R.) et STEFANESCO (EL.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 1381-1382. — La salipyrine s'élimine chez l'homme et chez le chien sous forme de conjugués glycuroniques. P. B.

Action des diverses substances favorisant l'élimination de l'acide urique sur l'accumulation expérimentale de l'acide urique dans le rein. SCHROEDER (H. O.). *J. of Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 461-469. — Parmi les substances étudiées par l'auteur, seuls le cinco-phène et le néocinco-phène empêchent l'accumulation de l'acide urique dans le rein. L'action du salicylate de soude est très faible. L'augmentation de l'excrétion de l'acide urique déterminée par ce corps chez l'homme est probablement partiellement due à un effet sur le métabolisme des nucléines plutôt qu'à une action rénale. P. B.

Réactions cardiovasculaires et métaboliques de l'homme à l'injection intramusculaire de pituitrine, de pitressine et de pitocine. GROLLMAN (A.) et GEILING (E. M. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 447-460. — Aux doses thérapeutiques chez l'homme la pituitrine et la pitressine déterminent pendant une courte période une diminution de la fréquence du pouls, de la consommation d'oxygène et du débit cardiaque, suivie d'une élévation plus prolongée de celles-ci. La pitocine détermine seulement une légère augmentation de la consommation d'oxygène et des modifications circulatoires insignifiantes. La diminution du débit cardiaque après pituitrine et pitressine est due à un réflexe de défense engendré par l'élévation de la pression sanguine due à la constriction des vaisseaux cutanés. L'élévation consécutive du débit cardiaque et de la fréquence du pouls est due à l'accumulation de catabolites pendant la période de diminution de la consommation d'oxygène après pituitrine et pitressine. L'effet hypertenseur marqué des extraits pituitaires observé chez les animaux avec certains anesthésiques ne se voit pas chez l'homme normal aux doses employées par les auteurs. P. B.

Comparaison des méthodes de dosage des extraits totaux de post-hypophyse sur l'utérus isolé de cobaye et sur l'inhibition de la diurèse du chien, du rat et de la souris. GLAUBACH (S.) et MOLITOR (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, p. 243-264. — Le dosage des extraits de post-hypophyse par la méthode de l'utérus et par l'inhibition de la diurèse donne également les mêmes résultats chez le chien, le rat et la souris. Chez le chien, sous l'action de la post-hypophyse, la diurèse acquise ne descend pas au-dessous d'une valeur qui correspond à celle de la diurèse spontanée et qui égale en général 15 %, de la diurèse déterminée par l'absorption de 200 cm³ d'eau, mais qui peut être parfois plus élevée. P. B.

Action de la thyroxine sur la coagulation du sang. ZUNZ (E.) et DE LA CUESTA (G. S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 1547-1548. — Les faibles doses de thyroxine accélèrent quelque peu la coagulation du sang, tandis que les doses plus élevées tendent, au contraire, à la retarder. P. B.

Réponse du muscle cardiaque explanté à la thyroxine.

MARKOWITZ (C.) et YATER (W. M.). *Amer. J. Physiol.*, 1932, **100**, p. 162-166. — La thyroxine exerce son effet typique sur la fréquence des pulsations et la contractilité des fragments de muscle cardiaque d'embryon de poulet en culture, augmentation progressive de la fréquence se terminant, dans quelques cas, par de la fibrillation et de la paralysie. Ces résultats constituent une preuve que dans l'hyperthyroïdisme clinique la tachycardie est due à l'action de la thyroxine directement sur le myocarde et non sur les éléments nerveux.

P. R.

Etudes sur le vomissement. HATCHER (R. A.) et FRENCH (B. S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 97-111. — Les nerfs afférents sympathiques et parasympathiques conduisent les impulsions émétiques afférentes déterminées par divers poisons dans les différents organes au centre du vomissement dans le bulbe. Le tartrate d'ergotamine, qui déprime certaines des terminaisons nerveuses afférentes du type sympathique, abolit ou diminue l'action émétique de la nicotine chez le chat, vraisemblablement par le même mécanisme par lequel il supprime l'action vomitive de l'apomorphine chez le chien. L'atropine supprime l'action vomitive du $MgCl^2$ ou du SO^4Mg , injectés sous la peau ou dans les muscles, et elle diminue ou abolit l'action vomitive de l'arsénite de potasse injecté dans les veines, mais n'a que peu ou pas d'effet sur l'action vomitive de l'arsénite de potasse introduit par voie gastrique. La nicotine supprime l'action vomitive de la strophanthidine (comme celle des autres digitaliques) sur le cœur, mais ne supprime pas l'action locale de la strophanthidine sur le péritoine. Cette dernière est abolie par l'action locale de la cocaïne. La nicotine supprime aussi l'action vomitive de l'arsénite de potasse injecté dans les veines et l'action émétique du $MgCl^2$ ou du SO^4Mg injectés sous la peau ou dans le muscle. Elle supprime aussi l'action émétique des faibles doses de bichlorure de Mg par voie stomacale et diminue ou abolit l'action émétique des solutions hypertoniques de NaCl par voie gastrique. L'atropine et l'ergotamine diminuent ou suppriment l'action vomitive des solutions hypertoniques de NaCl par voie gastrique.

P. B.

Rapports de l'âge et de l'action de l'apomorphine. SCHLOSSMANN (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 21 décembre 1931, **163**, n° 5, p. 588-593. — La dose vomitive d'apomorphine est nettement plus élevée chez les jeunes chiens que chez les adultes; de plus, les faibles doses de ce corps exercent un effet narcotique net chez les jeunes animaux. Dose sûrement vomitive par la voie sous-cutanée chez le chien adulte de 0 milligr. 05 par kilogramme.

P. B.

Action de « Pinellia tuberifera ». ROBOZ (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 22 janvier 1932, **164**, n° 1-3, p. 1-7. — L'extrait de *Pinellia tuberifera* supprime ou affaiblit les vomissements apomorphiniques chez le chien dans la moitié des cas environ et diminue nettement la motilité des souris.

P. B.

Recherches histologiques sur l'action toxique de l'acide phénylquinoléine-carbonique. RIST (A.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1932, **42**, p. 117-127. — L'acide 2-phénylquinoléine-4-carbonique (atophan), administré par voie parentérale, chez les mammifères, est mortel à la dose minima de 0 gr. 62 par kilogramme chez le chien, de 0 gr. 90 chez le cobaye et 0 gr. 95 chez le lapin. Paralysie flasque des organes moteurs, ainsi que du rythme cardiaque, précédée d'une tachycardie et d'une tachypnée initiale. La réaction aux excitations douloureuses est augmentée, le réflexe cornéen est

conservé, la pupille est en mydriase. Histologiquement au niveau du foie, du rein et du myocarde, microvacuolisation, dégénérescence graisseuse du protoplasme avec picnose, caryolyse des noyaux. P. B.

Action physiologique de l'acide déhydrocholique. REGAN (J. F.) et HORRALL (O. H.). *Amer. J. Physiol.*, 1932, **101**, p. 268-273. — L'acide déhydrocholique n'est pas aussi toxique que l'acide cholique pour les grenouilles, effets toxiques chez le chien en injection intraveineuse, mais pas aussi marqués que ceux déterminés par l'acide glycocholique. Il détermine une chute de la pression sanguine, plus prolongée, mais pas aussi grande que celle produite par les mêmes doses d'acide glycocholique. Il détermine une augmentation marquée de la sécrétion biliaire, plus grande et plus soutenue que celle déterminée par l'acide glycocholique. La pression de la sécrétion biliaire est aussi augmentée. L'acide déhydrocholique a peu d'action sur la respiration, il détermine une augmentation absolue avec une diminution relative en pour 100 des solides totaux de la bile; il est hémolytique pour les globules rouges aux concentrations élevées. P. B.

Recherches sur l'action de quelques drogues sur la sécrétion biliaire. KALK (H.) et BRANISTEANU. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, p. 555-569. — La décholine détermine chez le chien porteur d'une fistule biliaire une augmentation marquée de la quantité de bile avec dilution de la bile concomitante, l'hypophysine une inhibition de la sécrétion biliaire avec élévation concomitante de la concentration de la bilirubine et du résidu sec. L'atropine agit comme l'hypophysine. Faible influence de la pilocarpine aux doses employées (3 milligr.) sur la cholérèse, faible augmentation de celle-ci. P. B.

Sur la diurèse par le déhydrocholate de soude. KAUFHEIL (L.) et NEUBAUER (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, p. 675-692. — Action diurétique très rapide du déhydrocholate de soude chez l'homme comme chez le chien. P. B.

Recherches expérimentales sur l'action cholérétique de l'acide iodo-salicylique. KAUFHEIL (L.) et RAFFAPORT (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **168**, p. 654-667. — L'acide 5-iodo-salicylique augmente nettement la sécrétion biliaire chez le chien; cette action est due à un groupement des atomes dans la molécule, car les dérivés halogénés, reliquats de l'acide salicylique, sont pratiquement inactifs. P. B.

Action des pyréthrinés sur divers organes isolés. RIGAL (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, p. 687-689. — Les pyréthrinés provoquent la paralysie de l'intestin isolé de lapin par action directe sur le muscle qui peut servir pour un dosage biologique. De même les pyréthrinés arrêtent les contractions de l'utérus isolé de cobaye et le cœur isolé de grenouille et du lapin. P. B.

Etude pharmacologique de l'embéline, son emploi comme anthelmintique. PARANJPE (A. S.) et GOKHALE (G. K.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, **42**, p. 212-232. — L'embéline est un anthelmintique efficace contre les vers plats, mais non contre les vers ronds. P. B.

Action hémolytique des substances du groupe de l'acide sili-cique. JODIBAUER (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, p. 457-463.

— Action hémolytique des extraits de fougère mâle. Cette action hémolytique à 20° augmente si la solution est chauffée à 90° pendant une heure et demie avant l'expérience; un chauffage plus prolongé la rend presque inactive. L'optimum de l'action hémolytique est à pH 8,2. L'action hémolytique et le pouvoir vermicide des différents extraits de fougère mâle sont parallèles.
P. B.

Action vaso-motrice du nerf splanchnique dans l'intoxication novarsénobenzolique. GLEY (P.) et SCHMID (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 410, p. 542-543. — Paralysie des fibres vaso-constrictives splanchniques par le 914.
P. B.

Le thiosulfate de soude, antidote. V. Thiosulfate de soude et arsenic. SCADUTO (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1931, 41, p. 290-308. — Pas d'action antidotique du thiosulfate de soude vis-à-vis des composés arsenicaux non organiques.
P. B.

Étude pharmacologique et thérapeutique sur l'action anthelminthique de quelques composés organiques arsenicaux. GOMES DA COSTA (S. F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1931, 41, p. 443-460. — Le stovarsol, le salvarsan et le néosalvarsan n'ont, *in vitro*, aucune action sur les *Ascaris lumbricoides* du porc, ni sur d'autres parasites du chien tels que : *Tænia serrata*, *Tænia marginata*, *Dipylidium caninum* et *Uncinaria stenocephala*. Les solutions oxydées du stovarsol, du salvarsan et du néosalvarsan sont plus actives sur ces helminthes que les solutions non oxydées. Suivant le mode d'administration, ces composés arsenicaux organiques sont transformés, soit dans le tube digestif, soit dans le courant circulatoire et parmi les produits de transformation, il y en a quelques-uns qui sont actifs *in vitro* et *in vivo* sur les *Ascaris* et sur les Cestodes. Ces produits actifs ne sont pas les produits ultimes de la transformation que les composés arsenicaux organiques subissent dans l'organisme. Dans les helminthiases du chien, l'administration de 914 *per os* détermine l'expulsion de 65 % des *Ascaris*; l'administration du stovarsol de 51 % et celle de 606 de 48 %. Avec ces composés, jamais d'expulsion du scolex des Cestodes. Chez les hommes porteurs d'*Ascaris*, l'administration *per os* de stovarsol détermine l'expulsion totale des parasites dans 74 % des cas. Parmi les arsenicaux organiques, le stovarsol peut être employé en thérapeutique comme anthelminthique dans le traitement des helminthiases par *Ascaris lumbricoides* et *Trichocephalus trichiurus*.
P. B.

Etudes comparatives entre le diméthylarsinate de soude et le monométhylarsinate bisodique. I. Toxicité du cacodylate de soude et altérations anatomo-pathologiques de l'intoxication. SIMON (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 42, p. 283-304. — La dose minima mortelle immédiate du cacodylate de soude par voie veineuse chez le lapin est de 1 gr. 21 par kilogramme. La dose minima mortelle retardée par voie veineuse est de 0 gr. 40 par kilogramme chez le lapin. La dose minima mortelle par voie sous-cutanée est de 0 gr. 50 par kilogramme. La toxicité immédiate par voie veineuse est en rapport avec la vitesse de l'injection.
P. B.

Etudes sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique. III. Différenciation entre l'action parasiticide et la diminution de la virulence exercées par les arsenicaux. REINER (L.) et LÉO-

NARD (C. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 40-36. — Description d'infections expérimentales des rats avec des *Trypanosoma equiperdum* traités antérieurement *in vitro* par des arsenicaux. Les trypanosomes ont été traités : 1° par des arsenicaux en présence de plasma citraté de rat et de lapin; 2° avec des arsenicaux en présence de bouillon nutritif; 3° avec du plasma de rat et de lapin traités avec de fortes doses d'arsenicaux. La concentration des arsenicaux utilisés pour le traitement *in vitro* a été choisie de façon à ne pas toucher la motilité des trypanosomes pendant la durée du traitement. Les infections avec des trypanosomes traités avec des arsenicaux trivalents en présence de plasma durent plus longtemps et sont moins virulentes que les infections témoins déterminées par le même nombre ou même seulement 1/10 ou 1/100 du taux des trypanosomes non traités. Les infections avec très peu de trypanosomes, peut-être même avec un seul, présentent des différences semblables entre les infections par trypanosomes traités et par témoins. Du moins, sous l'influence du plasma, les arsenicaux trivalents agissent comme le 205 BAYER et diminuent la virulence des trypanosomes, mais ne les tuent pas nécessairement.

Ces résultats ne sont pas obtenus si l'on utilise le bouillon comme milieu pendant le traitement *in vitro*. Dans les mêmes conditions expérimentales, les arsenicaux pentavalents ne présentent habituellement pas d'activité.

P. B.

Etudes sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique.
IV. Effet de blocage sur l'action chimiothérapeutique du plasma des animaux traités avec les arsenicaux. REINER (L.),

LÉONARD (C. S.) et CHAO (S. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 37-48. — Le blocage du système réticulo-endothélial augmente la teneur en As et aussi l'activité chimiothérapeutique du plasma des animaux traités par l'arsenic après blocage. Il n'inhibe pas la formation de l'agent chimiothérapeutique. L'interférence avec l'action chimiothérapeutique, observée par d'autres auteurs quand les animaux infectés sont bloqués et ensuite traités par l'agent chimique, est due à l'action du blocage sur l'appareil protecteur de l'hôte. Ceci constitue une autre preuve du fait émis dans la note précédente par les auteurs que le système protecteur a un rôle intégral à jouer, une fonction complémentaire, dans l'action chimiothérapeutique et que l'agent chimiothérapeutique abaisse seulement la virulence du parasite et ne le tue pas.

P. B.

Etudes sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique.
V. Comparaison de la vitesse de réduction du bleu de méthylène et de la diminution de virulence des trypanosomes traités

par les arsenicaux avec et sans thioglycolate de soude. REINER (L.) et LÉONARD (C. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 49-62. — Les trypanosomes traités *in vitro* par les arsenicaux, oxyde 3-amino-4-hydroxyphénylarsénieux, néo-arsphénamine, sulpharsphénamine et arsénite de soude à des concentrations suffisamment basses pour ne pas influencer leur motilité, et avec quelques arsenicaux à des concentrations légèrement plus élevées que la concentration de ces corps dans le sang peu de temps après le traitement, présentent une diminution nette de virulence (excepté pour l'arsalinate), mais pratiquement pas de modifications de leur pouvoir de réduction du bleu de méthylène dans les conditions anaérobiques. L'addition de thioglycolate de soude aux solutions des arsenicaux supprime complètement leur pouvoir de diminution de la virulence des trypanosomes dans ces conditions expérimentales.

P. B.

Études sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique.
VI. Fixation des arsenicaux par les trypanosomes « in vitro ». REINER (L.), LÉONARD (C. S.) et CHAO (S. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 186-198. — Les trypanosomes fixent plus d'arsenic que les vivants. Dans les solutions de différents arsenicaux dont la concentration correspond à une action virulicide et parasitotoxique semblable, la quantité d'arsenic fixée par une quantité donnée de trypanosomes est du même ordre pour tous les arsenicaux trivalents expérimentés par les auteurs. La quantité relative d'arsenic fixée est parallèle à la toxicité *in vitro* des différents arsenicaux, elle est pratiquement nulle pour le dérivé pentavalent, l'arsanilate de soude. La fixation est maxima pour l'oxyde 3-amino-4-hydroxyphénylarsénieux, moindre pour la néoarsphénamine et encore plus faible pour la sulpharsphénamine et le stabilarsan. La fixation de tous les arsenicaux trivalents étudiés est empêchée par la présence de thioglycolate de soude. Un traitement antérieur des trypanosomes avec le 205 BAYER ne modifie pas la fixation de la néoarsphénamine. P. B.

Études sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique.
VII. Fixation des arsenicaux par les trypanosomes arsénorésistants « in vitro ». REINER (L.), LÉONARD (C. S.) et CHAO (S. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 199-208. — Détermination de l'ordre de grandeur de l'arsenic fixé des solutions de trois arsenicaux trivalents, oxyde 3-amino-4-hydroxy-phénylarsénieux, néoarsphénamine et sulpharsphénamine par une souche de *Trypanosoma equiperdum* arsénorésistante. La fixation de la néoarsphénamine et de l'oxyde 3-amino-4-hydroxyphénylarsénieux à des concentrations qui n'altèrent pas la motilité des trypanosomes pendant l'expérience a été du même ordre de grandeur et a atteint environ 10 microgrammes pour 10⁶ trypanosomes. Ce chiffre est plus faible que celui obtenu en moyenne avec des souches normales, mais cependant du même ordre. La sulpharsphénamine est fixée sous forme d'une combinaison lâche, mais elle est absorbée en quantité plus grande que pour la plupart des arsenicaux trivalents étudiés. La vitesse de réduction du bleu de méthylène des races arsénorésistantes est identique à celle des races normales. P. B.

Études sur le mécanisme de l'action chimiothérapeutique.
VIII. Variation des dimensions de la rate des rats blancs, après traitement par les arsenicaux, blocage par l'encre de Chine et infection avec « Trypanosoma equiperdum ». REINER (L.) et CHAO (S. S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 209-215. — Le volume de la rate augmente avec la durée de l'infection expérimentale du rat par les trypanosomes. Le traitement par les arsenicaux tend à diminuer le volume de la rate, tandis que le blocage par l'encre de Chine a un effet contraire. P. B.

Étude systématique de l'action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de l'émétique d'aniline, sur l'infection expérimentale de la souris par « Trypanosoma congolense ». NICOLLE (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 111, p. 434-436. — Le mélange 309 + émétique d'aniline donne naissance au phénomène de la synergie, comme les mélanges 309 + composés antimonieux précédemment étudiés. On peut abaisser à 0 gr. 002 et même 0 gr. 001 la dose nécessaire de 309, alors que dans les mélanges précédents cette dose a été de 0 gr. 004. Il est remarquable de constater que, au moins pour les doses moyennes, la somme des décès survies des deux produits nécessaire pour obtenir la stérilisation dans

60 % des cas reste approximativement constante au voisinage de 7. Ainsi, pour une décicurvie de 309, il faut 6,3 décicurvies d'émétique et pour 2 de 309 il faut 5 d'émétique. Il en résulte que, dans sa partie moyenne, le graphique est une ligne droite. Une décicurvie de l'un remplace une de l'autre. Ceci semblerait indiquer que, dans cette association, aucun des deux produits ne joue un rôle prépondérant par rapport à l'autre. Pour les doses extrêmes, au contraire, le graphique s'infléchit en courbe qui tend vers l'asymptote, ce qui signifie qu'on ne peut augmenter indéfiniment la dose d'un des produits et diminuer celle de l'autre. Il arrive un moment où la somme des décicurvies nécessaires devient supérieure à 7. Ce qui montre que pour obtenir le maximum de l'effet synergique, il faut qu'il y ait en présence sensiblement le même nombre de décicurvies de chacun des deux produits. Cette somme de décicurvies est, dans la partie moyenne de la courbe, caractéristique d'une association donnée sur un même virus. Elle permet de comparer les diverses associations entre elles : toute association qui donnera, sur *T. congolense*, une somme de décicurvies inférieure à 7, sera meilleure que celle que l'auteur a étudiée dans cette note. D'autre part, l'allure de la courbe, si elle est plus rapprochée d'une coordonnée que de l'autre, indiquera la prépondérance d'un produit sur l'autre.

P. B.

État des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme.

LAUNOY (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, p. 437-439. — Le propre de l'action synergique trypanocide réside, selon toute vraisemblance, dans l'avortement de la formation (si elles ne préexistent pas), dans leur inhibition ou leur destruction (si elles existent déjà), des formes de résistance conduisant aux rechutes.

P. B.

Documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides dans lesquelles intervient le 205 Bayer-309 Fourneau.

LAUNOY (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 448-451. — Après une dose de 205 BAYER-309 FOURNEAU insuffisante pour stériliser, mais capable de blanchir en quelques jours des souris infectées de *T. congolense*, la maladie de rechute subit une évolution remarquablement lente dans 60 % des cas environ. Le rythme de la mortalité est tout à fait transformé et le coefficient représentant la probabilité de décès diminue d'une façon très importante.

P. B.

Propriétés physiques et chimiques de l'iodobismuthate de sodium, nouveau composé soluble de bismuth électro-négatif pour le traitement de la syphilis.

GURCHOT (C.), HANZLIK (P. J.) et SPAULDING (J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **45**, p. 427-467. — Description d'une méthode de préparation d'un iodobismuthate de sodium cristallisé et électro-négatif et étude de ses propriétés physiques et chimiques. La formule de ce corps semble être $\text{Na}^+\text{Bi}^{3-}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ avec une teneur moyenne en bismuth de 21,9 %. En solution aqueuse forte et en solution dans le glycol, l'ion coloré et le bismuth émigrent vers l'anode. Les auteurs préconisent une solution à 6 % d'iodobismuthate de sodium dans l'éthylène glycol contenant 42 % de NaI, iodobismutol, dans le traitement de la syphilis et de la neurosyphilis. Le bismuth de ce composé dialyse lentement et de façon variable à travers la colloïdine et les membranes de peau de grenouille, la présence de protéines du sérum augmente généralement le passage du bismuth à travers ces membranes.

P. B.

Activité de l'iodobismitol dans la syphilis expérimentale du lapin, comparée à celle de quelques autres dérivés bismuthiques et de la néo-arsphénamine. JOHNSON (C. C.), HANZLIK (P. J.), MARSHALL (D. C.) et MEERTENS (H. G.), *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **45**, p. 469-486. — Excellente action de l'iodobismitol dans la syphilis expérimentale du lapin, action prophylactique plus marquée que l'action curatrice, bonne tolérance. Activité un peu moins rapide que celle de la néoarsphénamine, mais plus grande que celle des autres préparations bismuthiques expérimentées. P. B.

Actions locales, irritantes et toxiques de l'iodobismuthate et de l'iodobismitol. HANZLIK (P. J.), SEIDENFELD (M. A.) et JOHNSON (C. C.), *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, **46**, p. 1-25. — Par la voie intramusculaire, la dose minima mortelle d'iodobismuthate de soude en solution iodurée (iodobismitol), chez la majorité, ou 70 % des rats blancs et pour 50 % des lapins, est de 90 milligr. (49 milligr. 8 Bi) par kilogramme et pour la majorité, ou 70 % des lapins, de 120 milligr. (26 milligr. 3 Bi par kilogramme). Les doses tolérées, sans effets apparents, sont de 55 milligr. (12 milligr. 1 Bi) par kilogramme chez le rat et 43 milligr. (9 milligr. 5 Bi) chez le lapin. La dose minima mortelle d'une solution à 6 % d'iodobismuthate de soude, sans iode, dans l'éthylène glycol, est de 135 milligr. (30 milligr. Bi) par kilogramme chez le rat, la dose maxima tolérée étant de 90 milligr. (20 milligr. Bi) par kilogramme. Par la voie intraveineuse, la dose minima mortelle de l'iodobismitol, pour la majorité, ou 60 % des rats blancs, est de 35 milligr. (7 milligr. 7 Bi) par kilogramme et pour 75 % des lapins 47 milligr. (3 milligr. 7 Bi) par kilogramme. Les doses tolérées vont jusqu'à 18 milligr. (4 milligr. Bi) chez le rat et 15 milligr. (3 milligr. 5 Bi) par kilogramme chez le lapin. Chez les rats, la dose minima mortelle d'une solution à 6 % d'iodobismuthate sans iode, dans l'éthylène glycol, est de 90 milligr. (20 milligr. Bi) par kilogramme (voie intraveineuse) et chez le lapin de 40 à 60 milligr. (8 à 13 milligr. 1 Bi) par kilogramme. L'iodobismitol est donc moins toxique que certaines préparations bismuthiques, et plus toxique que d'autres. La marge de tolérance chez l'homme est très élevée. Les auteurs étudient la précipitation locale qui est très faible et montre que la marge de sûreté au point de vue de l'absence de lésions rénales histologiques aux doses thérapeutiques chez l'homme est très élevée. P. B.

Immunisation rapide de l'intestin isolé vis-à-vis du chlorure et du camphosulfonate d'or. BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.), *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, p. 585-587. — Le camphosulfonate et le chlorure d'or arrêtent les contractions de l'intestin isolé du lapin ; si on laisse le péristaltisme se rétablir dans une solution nutritive normale, et si on fait agir alors une seconde fois sur l'intestin le sel d'or, celui-ci ne produit plus l'effet primitif. C'est là un phénomène caractéristique de tachyphylaxie. Ce phénomène, bien connu chez l'animal entier où il relève d'un mécanisme humoral, ne peut s'expliquer sur un fragment d'organe que par un mécanisme cellulaire. P. B.

◆

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|--|--------|
| Mémoires originaux : | | tribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. Numération de la totalité des microbes visibles (<i>à suivre</i>) | |
| AUGUSTE LUMIÈRE. Emploi des thiodérivés de l'antimoine en thérapeutique | 129 | RAYMOND-HAMET. A propos de l'essai physiologique des digitaliques. | 161 |
| P. GILLOT, H. CORDERARD et Y. TUCKOV. Titrage volumétrique des tanins par le mélange chromique. | 137 | Histoire de la pharmacie : | |
| L. DOMANGE. L'eau lourde | 144 | M. BOUVER. Talbot, vulgarisateur du quinquina en France | 165 |
| ROZIER et JULIEN. Recherches sur l'action thérapeutique, dans les leishmanioses canines, du stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium | 149 | Bibliographie analytique : | |
| JEAN RÉGNIER et LUCIEN NEIPP. Con- | | 1 ^o Livres nouveaux | 181 |
| | | 2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes. | 183 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾

Emploi des thiodérivés de l'antimoine en thérapeutique.

A. — ÉTAT ACTUEL DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DES MÉTAUX LOURDS
EN GÉNÉRAL
ET DE L'ANTIMOINE EN PARTICULIER

Quand on est conduit, à l'heure actuelle, à effectuer des recherches dans le domaine de la chimie, on demeure confondu de constater l'activité productrice des innombrables auteurs qui ont apporté leur contribution à cette branche des connaissances humaines, surtout depuis un demi-siècle.

Des milliers de laboratoires poursuivent sans cesse, dans le monde entier, des investigations chimiques; il devient difficile aujourd'hui de se tenir parfaitement au courant de toutes les acquisitions ainsi réalisées, et de ne pas laisser échapper parfois des travaux qu'on éprouve de plus en plus de peine à connaître et à rassembler; aussi les lacunes qui peuvent exister dans certains mémoires deviennent-elles, de la sorte, de plus en plus excusables.

Les dérivés organiques de l'antimoine, bien que leurs applications

1. Reproduction interdite sans indication de source.

pratiques, comparées à celles auxquelles donnent lieu tant de combinaisons des autres métaux, soient relativement fort limitées, ne font cependant pas exception à la règle commune ; ils sont en nombre tel que CHRISTIANSEN a pu réunir les principaux d'entre eux pour en constituer une importante monographie (*).

Les substances décrites dans cet ouvrage comportent d'abord les divers types de combinaisons appartenant à la série de l'antimoine triatomique : stibines, oxydes stibineux primaires et secondaires, dérivés du distibinobenzène et des polyphénols, composés arsénostibineux et éthers antimonieux, puis les combinaisons dans lesquelles l'antimoine est pentatomique : acides et sels stibiniques primaires et secondaires, oxydes tertiaires, dérivés du stibonium et de l'antimonyl.

Parmi les innombrables combinaisons organiques de l'antimoine, quelques-unes seulement sont des agents thérapeutiques qui ont été ou sont utilisés pour combattre certaines spirilloses, spirochétoses, trypanosomiasés ou leishmaniosés, mais la plupart d'entre elles ne peuvent être employées parce qu'elles sont inactives ou trop toxiques, présentent des actions secondaires défavorables ou sont mal tolérées et mal absorbées.

Ces inconvénients sont d'ailleurs communs à l'immense majorité des dérivés organiques des métaux lourds. Pour que ces derniers puissent rendre des services en médecine, il faut que leurs solutions soient injectables ou absorbables et il est pour cela indispensable qu'elles ne précipitent pas, par les protéines et les éléments constitutifs des tissus et des humeurs.

Afin de nous faire une idée des conditions que doivent remplir les composés métalliques pour être efficacement mis en œuvre dans les traitements internes, considérons tout d'abord le cas bien connu d'un sel d'argent normal, tel que le nitrate, dont le pouvoir antiseptique est considérable ; or, cette remarquable propriété ne pourra être utilisée que pour des traitements externes, car, dès que ce sel argentique entre en contact avec les humeurs, il est instantanément précipité, il ne peut pénétrer dans l'organisme et il détruit localement les tissus sur lesquels il est appliqué ; les protéines humorales et tissulaires sont en même temps désorganisées par précipitations, les chlorures, les phosphates et les divers éléments minéraux qui participent à la constitution des êtres vivants sont instantanément précipités aussi par la substance antiseptique dont l'action reste donc toute superficielle et locale.

Si donc nous voulons faire agir un médicament dans l'intimité des organes, il faudra de toute nécessité qu'il respecte ces organes et qu'il

J. G. WALTER et CHRISTIANSEN. Organic derivatives of antimony. *Am. Chemical Society*. Monograph series, 1925. Edit. : The Chemical catalog. C° 19, 24, \$12. New-York City.

n'altère point les liquides plasmatiques, circulants, interstitiels ou lacunaires en se décomposant lui-même.

Si l'on veut recourir à un composé argentique, il faudra s'adresser par conséquent à une substance qui ne précipite plus par les chlorures, ni par les protéines, c'est-à-dire dans laquelle les réactions habituelles des sels d'argent seront dissimulées et c'est ce que peuvent réaliser certains organo-métalliques qui sont des complexes dans lesquels le métal est fixé à la molécule plus solidement qu'il ne le serait dans ses combinaisons avec les composants du sang et des tissus. Cependant, l'affinité du métal pour certains des matériaux sanguins ou tissulaires est telle que ces conditions sont souvent difficiles à remplir et, si nous avons pris l'exemple des sels argentiques, c'est que la chaleur de combinaison du métal avec le chlore est très élevée et que c'est avec cet halogène, emprunté aux chlorures du sang, que les réactions des composés de l'argent ont toujours une tendance à se produire. Pour que la substitution ne s'effectue pas, il faut que le métal soit plus énergiquement attaché à la substance médicamenteuse qu'il ne le serait au chlore.

C'est en partant de ces notions que nous avons eu l'idée, il y aura bientôt quinze ans, de préparer des thiodérivés métalliques à l'usage de la thérapeutique (*).

En prenant comme base les chaleurs de formation des combinaisons de l'argent, nous avons déjà, à cette époque, attiré l'attention des pharmacologistes sur l'intérêt des corps à fonction acide renfermant le groupement R-SH, dans lesquels l'hydrogène peut être remplacé par un atome de métal, en le fixant assez énergiquement pour l'empêcher de réagir sur les tissus animaux.

N'avions nous pas indiqué, dès 1920, que le plus simple des radicaux de ce type, capable de fournir des dérivés métalliques, suffisamment stables pour être injectés, était l'acide hyposulfureux SO^{\pm} $\begin{matrix} \text{SH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ dont le sel double d'or et de sodium devait, quatre ans plus tard, être préconisé par MOLLGAARD sous le nom de sanochrysine ?

L'année suivante, c'est-à-dire trois ans avant l'avènement de la chrysothérapie, nous nous étions appuyé sur les mêmes considérations théoriques pour proposer l'emploi des combinaisons métalliques du thiopropanolsulfonate de sodium (ou thioglycérine sulfonique) dont les dérivés argentique (cryptargol) et aureux (allochrysine) sont aujourd'hui les principaux représentants.

Depuis lors, plusieurs auteurs ont emprunté ce principe que nous avons été le premier à mettre en valeur, pour doter la médecine de

1. AUGUSTE LUMIÈRE. Sur l'emploi des thiodérivés métalliques en thérapeutique. *Soc. Thérapeutique*, séance du 13 octobre 1920.

nombreux médicaments et l'on peut constater que la plupart des préparations ayant fait leurs preuves, dans l'aurothérapie, appartiennent à cette même classe des thiodérivés métalliques.

Il faut bien convenir qu'en perdant les réactions caractéristiques qu'ils présentent dans leurs sels normaux et en formant des combinaisons organo-métalliques, les métaux perdent aussi la plus grande partie de leur activité pharmacodynamique. Alors que les solutions de nitrate d'argent sont encore très bactéricides au taux de 1/200.000, les solutions des combinaisons organiques du même métal ne sont plus antiseptiques qu'à la dose de 1/2.000 environ; elles sont cent fois moins actives vis-à-vis des mêmes microbes et dans les mêmes conditions; cela se conçoit d'ailleurs aisément puisque l'activité chimique des composés métalliques se trouve considérablement atténuée dans leurs formes organiques.

D'une manière générale, les substances susceptibles de tuer les microbes et les parasites détruisent en même temps les cellules tissulaires saines et altèrent les humeurs, et c'est pour cela que la stérilisation du milieu intérieur des animaux, par les antiseptiques, est si difficile et le plus souvent impossible à réaliser.

Le but n'est atteint parfois qu'à la faveur d'une sensibilité particulière de certains micro-organismes à des substances bactéricides ou parasitocides déterminées. C'est ainsi que le spirochète de la syphilis présente, comme on le sait, une sensibilité élective pour les dérivés du mercure, du bismuth et de l'arsenic.

Certaines trypanosomiasés, spirilloses et leishmaniosés bénéficient des traitements par les composés de l'antimoine grâce au même principe de l'électivité spécifique.

Il est, d'autre part, une particularité sur laquelle l'attention du pharmacologue ne semble pas toujours être suffisamment retenue: c'est celle qui concerne la réaction du milieu. On constate, par exemple, qu'un antiseptique est opérant *in vitro* à une dose relativement faible, alors qu'en même proportion il est totalement inactif *in vivo* et cette discordance semble provenir principalement du fait que le milieu humoral des animaux présente une réaction légèrement alcaline, peu favorable à la destruction des germes par les substances bactéricides ou parasitocides.

Le problème de l'antiseptie humorale comporterait donc deux solutions: ou bien trouver des substances actives en milieu alcalin, ou bien acidifier l'organisme.

Si l'on élimine tous les corps qui, mélangés au plasma sanguin, donnent des précipitations et par suite des chocs, ou ne sont pas absorbables, on est surpris de ne trouver, parmi les composés de la chimie organique, qui se comptent par centaines de mille, que quelques très rares combinaisons douées d'un pouvoir antiseptique élevé, sans que leur toxicité les rende prohibitifs. Le champ à explorer, dans cette voie,

est encore immense et nous réserve sans doute d'heureuses surprises.

En ce qui regarde l'acidification de l'organisme au moment de l'emploi des antiseptiques, nous estimons que cette méthode serait du plus haut intérêt, mais faute de temps nous n'avons pu jusqu'ici en entreprendre l'étude que nous nous proposons d'aborder incessamment.

Nous avons cependant déjà reconnu que l'on peut injecter, dans la circulation des animaux, des doses relativement considérables d'acides, susceptibles d'abaisser le pH des humeurs au-dessous de 6 pendant quelques heures et nous avons constaté que l'homme peut tolérer sans aucun inconvénient l'injection intra-veineuse de 500 cm³ d'une solution à 4 ‰ d'acide phosphorique dans le sérum physiologique.

En attendant que des expériences de laboratoire nous aient permis de préciser les conditions de l'antisepsie interne avec abaissement du pH humoral, nous devons revenir à l'objet principal de ce mémoire concernant plus spécialement les dérivés de l'antimoine.

Parmi ceux-ci, un très petit nombre seulement ont donné lieu à des applications pratiques, ce sont principalement : l'émétique sodique trivalent (stibial) et les composés pentavalents suivants : les sels de sodium des acides para-aminostibiniques (stibamine), para-acétylamino-phénylstibinique (stibényl), le sel de diéthylamine de l'acide para-aminophénylstibinique (néostibosan) et la combinaison d'urée et de glucose avec le para aminophénylstibinate de sodium (aminostiburée).

Dans un travail sur la chimiothérapie de l'antimoine, J. POUZERGUES formule la conclusion suivante de l'étude comparative de ces dérivés :

« Tandis que, dans la série des arsenicaux, un certain nombre de corps ont pu réunir assez d'avantages pour s'imposer sans conteste, dans la série des antimoniaux, aucun n'émerge pour l'instant, malgré le nombre considérable de corps essayés, à tel point que l'émétique, de formule pourtant relativement simple, n'a pu être vraiment détrôné. On est en droit de supposer que des corps remarquables existent dans la série des antimoniaux, comme dans celle des arsenicaux, et que le travail méthodique qui se poursuit silencieusement dans les laboratoires nous les livrera prochainement. »

C'est le résultat de l'une de ces recherches méthodiques qui va nous occuper maintenant.

B. — LE STIBINOTHIOPROPANOL SULFONATE DE SODIUM

Les heureux effets des thiodérivés de l'argent et de l'or préparés à la suite des considérations de principe que nous avons exposées au début de ce mémoire, ainsi que l'accueil favorable, conséquence de leur efficacité, qui a été réservé à ces agents thérapeutiques, nous ont engagé à étendre à d'autres métaux, et notamment à l'antimoine, le résultat de ces acquisitions.

Pour préparer le stibinothiopropanol sulfonate de sodium, nous sommes parti du dérivé argentique correspondant que nous avons décomposé par l'hydrogène sulfuré, en séparant l'argent sous forme de sulfure et en libérant le thiopropanol sulfonate que nous avons traité par l'hydrate antimonieux, obtenu lui-même en faisant réagir le carbonate de sodium sur une solution de trichlorure d'antimoine; l'hydrate est préalablement lavé soigneusement, puis ajouté à reflux au thiopropanol. La solution ainsi préparée est acide; on la neutralise par la soude et par concentration le dérivé de l'antimoine se dépose, sous forme d'une poudre blanche ayant la composition suivante :



(Sb : calculé 47,31 %, trouvé 45).

C'est une substance incolore, jaunissant à la longue sous l'influence de la lumière, extrêmement soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool, l'éther et les dissolvants organiques. Ses solutions sont stables et peuvent être stérilisées à l'autoclave.

Le produit chauffé commence à s'altérer à 160°, en prenant une teinte jaune qui s'accroît jusqu'à 260°, température à laquelle il devient rouge brun, par formation de sulfure d'antimoine.

L'hydrogène sulfuré et le sulfure d'ammonium donnent, dans ses solutions, à froid, un précipité orangé de sulfure d'antimoine soluble dans un excès de sulfure d'ammonium, mais, à part cette action de l'hydrogène sulfuré, le corps ne présente pas les réactions des sels d'antimoine normaux : l'ammoniaque ne le précipite ni à froid, ni à chaud; il en est de même de la soude à froid, mais à chaud il se fait un précipité blanc. Le carbonate de sodium ne donne rien à froid. cependant un léger trouble se forme à l'ébullition sous l'influence de ce réactif.

Le ferrocyanure ne produit pas de précipité et l'étain ne décompose pas la solution en donnant le dépôt noir d'antimoine qui a lieu avec les sels normaux.

Plusieurs auteurs (PIERRE LÉPINE, MM. JULLIARD, LUMIÈRE et PERRIN) ont étudié la toxicité du thiodérivé qui nous occupe sans s'accorder sur les doses léthales parce que celles-ci varient suivant les espèces animales et ne semblent pas absolument constantes pour une même espèce; toutefois la dose de 0 gr. 15 par kilogramme, pour le cobaye, semble nécessaire pour entraîner habituellement la mort.

L'absorption, l'élimination et la localisation du métal dans les divers organes ont été étudiées par LEULLIER, JUVIN et TÊTE (*) qui ont formulé les conclusions suivantes :

1° L'élimination du dérivé antimonie est très rapide et se produit

1. A. LEULLIER, M. JUVIN et H. TÊTE. Recherche sur le dérivé antimonie du thiopropanol sulfonate de sodium. *Journal de Chimie et de Pharmacie*, juin 1932, p. 593.

surtout par les urines et, en partie moins importante, par les fèces.

2° Lorsque les animaux meurent avant d'avoir uriné, on retrouve des quantités importantes de métalloïde dans le foie; il peut en être de même avec une élimination urinaire normale lorsque l'animal meurt rapidement.

3° Les quantités d'antimoine retrouvées sont généralement plus considérables dans le foie que dans le rein, mais les quantités pour cent d'organe frais sont en général, mais non toujours, plus élevées dans le rein que dans le foie.

A l'autopsie des animaux intoxiqués par les doses massives de notre dérivé de l'antimoine on est tout d'abord frappé par l'aspect des graisses qui apparaissent comme gélifiées et injectées de globules rouges. Les différents organes présentent, à des degrés divers, les lésions hémorragiques que l'on observe dans toutes les intoxications par les substances métalliques ou métalloïdiques.

Quand les doses sont suffisantes pour déclencher un processus toxique suraigu, les capsules surrénales sont particulièrement touchées et accusent des hémorragies dans la réticulée et la médullaire et de l'hyperhémie dans la fasciculée, la couche de spongiocytes étant parfois dissociée et renfermant des éléments à grosses vacuoles en voie d'autolyse.

A doses plus faibles et quand on a affaire à une intoxication lente, les surrénales ne présentent plus que de petites hémorragies.

Dans tous les cas, les reins sont fortement hyperhémisés avec autolyse plus ou moins marquée de l'épithélium tubulaire, principalement des *tubuli-contorti*.

Le foie est vacuolaire avec parfois des plages de dégénérescence granulo-graisseuse et la rate montre une hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Les suffusions sanguines intra-alvéolaires sont constantes dans le poumon.

Ces lésions ne se produisent qu'aux doses toxiques voisines de 0 gr. 15 par kilogramme, chez le cobaye, qui correspondraient à 9 gr. pour un homme de 60 K^m, doses par conséquent très éloignées des doses thérapeutiques.

Chez les cobayes auxquels on administre 0,01 par kilogramme à doses répétées bi-hebdomadaires, pendant plusieurs mois, on n'observe aucun trouble, chez ces animaux, et lorsqu'on les sacrifie, après ce traitement, on n'observe que les lésions congestives banales résultant de la mise à mort expérimentale (1).

L'activité thérapeutique du stibinothiopropanol sulfonate de sodium est éminemment variable suivant les infections parasitaires auxquelles on applique le médicament.

1. AUG. LUMIÈRE et R. NOEL. Les lésions de la mise à mort expérimentale. *Bull d'histologie appliquée à la physiologie et à la pathologie*, 1926, 3, p. 177.

P. LÉPINE a étudié ces effets du thiodérivé sur les spirilloïdes, à l'Institut Pasteur; alors que le pouvoir curatif sur *Sp. pallida* et *Sp. cuniculi*, bien que net, soit assez rapproché de la dose toxique, son action sur *Sp. Duttoni* et *Sp. gallinarum* est sensiblement nulle (1).

Par contre, ses propriétés trypanocides sont des plus nettes. A la dose de 0,01 par kilogramme, il constitue un agent de stérilisation profonde de tous les organes, dans l'infection à *Trypanosoma Brucei*, chez le lapin. Avec 0,008 par kilogramme, on protège l'animal contre la même infection inoculée par la voie kérato-conjonctivale.

En ce qui regarde l'infection de la souris par *Trypanosoma Evansi*, la dose de 0,002 suffit à la protection contre l'inoculation massive et stérilise définitivement les souris gravement infectées; la dose de 0,001 dans le cas d'imprégnation massive (mort du témoin en quarante-huit heures) retarde au cinquième et au sixième jour l'apparition des parasites, chez les souris infectées, et amène la disparition des micro-organismes pendant six à dix jours.

Les plus remarquables résultats semblent avoir été obtenus par P. LÉPINE dans les infections à *Trypanosoma gambiense* et *Trypanosoma Brucei*, dans lesquelles la dose de 0,002 protège les animaux et les guérit, avec stérilisation profonde, même quand il s'agit d'animaux agonisants, au terme de leur infection.

Chez les souris infectées, la dose de 0,0015 fait disparaître les trypanosomes pour sept à onze jours et, quand ceux-ci réapparaissent et sont devenus très nombreux, une nouvelle injection de 0,002 stérilise définitivement ces animaux.

P. LÉPINE conclut que le stibinothiopropanol sulfonate de sodium exerce, dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris, à *Trypanosoma Brucei*, *gambiense* et *Evansi*, une action thérapeutique efficace qui place ce corps parmi les composés actifs de l'antimoine.

Enfin plus récemment ROZIER et JULIEN, de Grasse, appliquant à la clinique vétérinaire les données du laboratoire, ont constaté la supériorité du thiodérivé décrit plus haut dans le traitement des leishmanioses du chien, à cause de la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique qui est, avec ce produit, beaucoup plus considérable que celle qui se rapporte à l'émétique.

Il semble donc qu'il y aurait le plus grand intérêt à recourir à notre thiodérivé dans les trypanosomiasés et les leishmanioses humaines.

AUGUSTE LUMIÈRE,

Correspondant de l'Institut
et de l'Académie de Médecine.

1. P. LÉPINE. Action trypanocide du stibinothiopropanol sulfonate de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juin 1931. 107. p. 591.

Titration volumétrique des tanins par le mélange chromique.

Le dosage des tanins dans les végétaux a fait l'objet d'un grand nombre de publications. Mais, parmi les diverses méthodes préconisées jusqu'ici, il en est peu qui fournissent des résultats exacts et constants.

Cette insuffisance des procédés de titrage est due à la complexité des composés tanniques. Il est évident que des principes dont la constitution et les propriétés sont fort différentes ne peuvent se comporter de façon identique vis-à-vis des réactifs servant à les titrer. Or, la plupart des méthodes de dosage ont été établies en prenant comme base le tanin de la noix de galle et en appliquant les résultats ainsi obtenus aux autres tanins.

Pour éliminer cette cause d'erreur, avant de procéder à l'analyse quantitative, nous avons isolé, à l'état pur, un certain nombre de tanins d'origines différentes, dont nous avons étudié les propriétés. Nous avons constaté que, contrairement à ce que l'on observe avec le permanganate de potassium, le pouvoir réducteur des composés tanniques vis-à-vis du bichromate de potassium est toujours en rapport avec leur teneur en oxygène. Il est ainsi possible de déterminer le coefficient de réduction d'un tanin et de le titrer rigoureusement.

Principe de la méthode. — Les organes végétaux ayant été épuisés à l'eau froide acidulée, puis à l'eau chaude, le tanin contenu dans la solution extractive est précipité à l'aide d'un réactif à l'acétate de zinc. Le tannate formé est centrifugé, lavé à l'eau ammoniacale, puis oxydé avec une quantité déterminée de bichromate de potassium, en milieu sulfurique. On dose l'excès d'acide chromique au moyen d'une solution titrée de sulfate de fer et d'ammonium. La quantité de bichromate employée, multipliée par un facteur de réduction approprié, donne la proportion de tanin contenue dans la prise d'essai.

MODE OPÉRATOIRE

I. — ÉPUISMENT DES ORGANES VÉGÉTAUX.

Les organes, fraîchement récoltés, sont divisés grossièrement à l'aide d'un couteau à lame inoxydable. On en pèse 10 gr. dans un flacon à tare de forme cylindrique, bouchant à l'émeri. On recouvre immédiatement la substance avec de l'eau distillée bouillie, contenant 1 gr. 50 à 2 gr. $\frac{1}{100}$ d'acide sulfurique. On ajoute quelques gouttes de toluène et on laisse en contact, en vase clos, pendant vingt-quatre heures (ou quarante-huit heures s'il s'agit d'organes lignifiés).

A ce moment, on décante la solution acide et on verse les organes

dans un mortier de verre; on les triture énergiquement avec quatre fois leur poids de sable lavé, calciné et tamisé (n° 9). Le produit pulvérulent est alors introduit dans une allonge en verre de 250 cm³ de capacité, dont la partie tubulaire est munie d'un ajutage en caoutchouc obturé avec une pince à vis. Après avoir tassé légèrement la masse et recouvert la surface d'une rondelle de papier, on procède à une lixiviation lente (X gouttes à la minute), d'abord au moyen du liquide ayant servi à l'imbibition préalable, ensuite avec de l'eau acidulée.

Lorsque l'on a obtenu environ 100 cm³ de soluté, on continue la lixiviation avec de l'eau distillée bouillie et neutre, afin d'éliminer l'acide contenu dans le marc, et on réunit les deux colatures. Au total, on emploie, approximativement, 150 parties de dissolvant pour 10 parties d'organes.

La percolation à froid ne permettant d'extraire que 65 à 70 % des tanins en présence, il est nécessaire de procéder, consécutivement, à un épuisement à chaud.

A cet effet, on ajuste l'allonge sur un entonnoir à filtration chaude de 1 l. 500 de capacité, dont on maintient la température au voisinage de 80°, et on procède à la lixiviation avec de l'eau bouillante. L'écoulement, d'abord très lent, doit être ensuite réglé à la cadence de X gouttes par minute et on continue l'épuisement jusqu'à ce que la colature ne donne plus, à froid, qu'une coloration insignifiante avec l'alun de fer. Ce résultat exige, généralement, 250 cm³ d'eau bouillante.

Les liquides extractifs obtenus à froid et à chaud sont réunis. Leur volume doit, autant que possible, ne pas excéder 400 cm³, ce qui correspond à 40 parties de colature pour 1 partie de substance à épuiser⁽¹⁾. Tandis que la lixiviation à froid fournit toujours des solutés limpides, l'épuisement à chaud donne des liqueurs plus ou moins troubles, surtout lorsque les organes sont riches en amidon. Il est donc nécessaire de clarifier le mélange. Cette clarification ne doit pas être effectuée par filtration, en raison de la perte de tanin qui peut en résulter, mais par centrifugation.

Bien que le dosage des tanins dans les plantes sèches ne soit pas recommandable, en raison des altérations profondes que subissent les composés tanniques au cours de la dessiccation, il s'impose néanmoins dans certains cas. Pour l'effectuer, on pulvérise les organes à épuiser et on incorpore 2 parties de sable demi-fin au produit de la pulvérisation. La masse est alors malaxée avec le volume d'eau acidulée nécessaire à l'obtention d'une poudre humide; la quantité à employer, à cet effet, correspond sensiblement au tiers du mélange. La matière ainsi préparée

1. Ce volume s'impose lorsque les organes renferment 10 à 20 gr. de tanin %; mais il peut être réduit quand la quantité de matières tanniques est inférieure à 10 %.

est introduite dans le percolateur, puis laissée au repos, en vase clos, pendant six heures. Ce temps écoulé, on procède à la lixiviation en utilisant successivement l'eau froide acidulée et l'eau chaude.

II. — PRÉCIPITATION A L'ÉTAT DE TANNATE DE ZINC.

La précipitation du tanin par l'acétate de zinc est effectuée à *froid* (procédé CARPENI modifié par SISLEY [1]).

Réactif à l'acétate de zinc ammoniacal. — Afin d'éviter le brunissement et l'insolubilisation du tannate, que l'on observe lorsque la précipitation a lieu en milieu fortement ammoniacal, nous avons substitué, au réactif de CARPENI, une solution répondant à la formule suivante :

| | |
|---|----------------------|
| Acétate de zinc cristallisé | 40 gr. |
| Ammoniaque pure à 22° B ($d = 0,925$) | 80 cm ³ . |
| Eau distillée | Q. S. pour 1 litre. |
| Ce réactif doit être conservé en flacons de petite capacité, bouchés à l'éméri. | |

Limite de concentration des solutions tanniques. — Les conditions expérimentales que nous avons adoptées pour le titrage par oxydation chromique exigent que la prise d'essai renferme moins de 50 milligr. de tanin. C'est entre 40 et 20 milligr. que l'on obtient le maximum de précision; c'est pourquoi, bien qu'il soit possible d'opérer sur des quantités moindres, il convient que les solutions extractives renferment, sensiblement, 0 gr. 20 à 0 gr. 40 % de tanin.

Pour apprécier, approximativement, la proportion de composés tanniques contenus dans la prise d'essai, on introduit, dans une éprouvette graduée de 25 cm³ et de 11 mm. de diamètre, 10 cm³ du liquide à titrer et 10 cm³ de réactif à l'acétate de zinc. On agite et on abandonne au repos pendant deux heures. Les conditions optima se trouvent réalisées, lorsque le précipité rassemblé au fond de l'éprouvette occupe un volume de 8 à 11 cm³. En se guidant sur cet essai, il est facile d'amener, par dilution, les solutions trop riches en tanin à une teneur convenable.

Lorsque le précipité n'occupe qu'un volume de 5 à 6 cm³, ce qui correspond sensiblement à 0 gr. 10-0 gr. 15 % de composés tanniques, il convient d'effectuer, dans les conditions décrites ci-dessous, deux précipitations successives, portant chacune sur 10 cm³ de soluté. Le précipité global est alors lavé à l'eau ammoniacale et oxydé dans les conditions habituelles.

Enfin, quand le volume du précipité indique une dilution vraiment trop considérable, il est nécessaire de concentrer la solution extractive en la distillant dans le vide à une température inférieure à 40°.

1. P. SISLEY. *Bull. Soc. Chim.*, 1893 (3), 9, p. 755-772.

Conditions de la précipitation. — Dans un tube à centrifugation en verre Pyrex, de 25 à 30 cm³ de capacité (6 cm de hauteur et 3 cm de diamètre), on introduit 10 cm³ de solution tannique. On ajoute 10 cm³ de réactif zincique, on mélange à l'aide d'un petit agitateur en verre et, immédiatement, on centrifuge pendant deux à trois minutes. On décante soigneusement la liqueur surnageante, puis on ajoute 20 cm³ d'eau ammoniacale à 5 %. (5 gr. d'ammoniaque pure pour 100 gr. d'eau distillée). On met le précipité en suspension, au moyen de l'agitateur, et on renouvelle la centrifugation. On élimine l'eau ammoniacale par décantation et on lave l'extérieur du tube avec un peu d'eau distillée. Le précipité de tannate de zinc est alors soumis à l'oxydation chromique.

III. — OXYDATION DU TANNATE DE ZINC PAR LE MÉLANGE CHROMIQUE.

En 1920¹, l'un de nous a imaginé une méthode de dosage des composés organiques basée sur leur oxydation par le mélange chromique, méthode qu'il perfectionna en 1928².

Le procédé consiste à oxyder la substance à doser, à une température voisine de 140°, dans un mélange contenant, en volume, 50 % d'acide sulfurique pur et un excès de bichromate de potassium. L'excès d'acide chromique, non réduit pendant l'opération, est déterminé au moyen d'une solution décimormale de sulfate de fer et d'ammonium, en utilisant le ferricyanure de potassium comme indicateur externe.

Réactifs. — Les réactifs employés sont les suivants :

1° Solution normale de bichromate de potassium, renfermant par litre 49 gr. 03 de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}^2$ cristallisé et pur. Un litre de cette solution est susceptible de fournir 8 gr. d'oxygène lors de sa réduction.

2° Solution décimormale de sulfate ferreux ammoniacal, obtenue de la façon suivante : Dans un matras jaugé de 1 litre, on introduit 500 cm³ d'eau distillée, bouillie et refroidie à l'abri de l'air; on ajoute 200 cm³ d'acide sulfurique à 20 % (en volume) et une pincée de bicarbonate de sodium. Après décomposition complète du bicarbonate, on ajoute 39 gr. 20 de sulfate de fer (II) et d'ammonium $(\text{SO}_4)^2\text{Fe}(\text{NH}_4)^2, 6\text{H}_2\text{O}$ (sel de MOHR). On bouche le matras et on agite, de temps en temps, jusqu'à dissolution. On complète alors à un 1 litre avec de l'eau distillée bouillie et refroidie à l'abri de l'air.

3° Acide sulfurique concentré, chimiquement pur, exempt de matières organiques.

4° Nitrate d'argent cristallisé.

5° Solution de ferricyanure de potassium à 1 %, *fraîchement préparée*.

Mélange argento-sulfo-chromique. — Le mélange argento-sulfo-chromique

1. H. CORDEBARD. *Th. Doct. Pharm.*, Nancy, 1922.

2. H. CORDEBARD et V. MICHEL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1928 4, 43, p. 97-106.

destiné à l'oxydation est préparé *extemporanément*, en mélangeant :

Un volume de solution N de bichromate ;

Un volume d'acide sulfurique pur ;

Une quantité de nitrate d'argent cristallisé destinée à fournir une proportion de bichromate d'argent plus que suffisante pour oxyder l'acide acétique pouvant se former.

Matériel. — Le matériel se compose d'un ballon en verre Pyrex à fond plat, de 300 cm³ de capacité, dont le col, large et rodé, s'adapte très exactement à un réfrigérant vertical en verre Pyrex, possédant 5 boules et mesurant 60 cm. de hauteur.

Conditions de l'oxydation par le mélange argento-sulfo-chromique. — On dispose, dans le ballon réservé à l'oxydation, 10 cm³ de solution N de bichromate de potassium et 0 gr. 300 de nitrate d'argent cristallisé. On introduit avec précaution le tube à centrifugation contenant le tanate de zinc. On lave l'agitateur utilisé au cours de la précipitation, ainsi que les parois du ballon, avec 10 cm³ d'acide sulfurique à 10 % et on adapte au réfrigérant ascendant. Par l'entonnoir de ce dernier, on verse 20 cm³ d'acide sulfurique pur, lentement et en imprimant au ballon un mouvement de va-et-vient. On porte alors le mélange, pendant 10 minutes, à une ébullition aussi douce que possible, au moyen d'un petit brûleur à gaz.

Après cessation du chauffage, on fait refroidir le ballon dans un courant d'eau. On transvase son contenu dans un matras jaugé de 100 cm³, bouchant à l'émeri, puis on lave, à plusieurs reprises, le ballon et le tube qu'il renferme avec de l'eau distillée. Après refroidissement complet, on complète à 100 cm³. La solution doit présenter une teinte jaune verdâtre, avec reflets rougeâtres par transparence, ce qui indique un excès d'acide chromique (*).

IV. — DÉTERMINATION DE L'EXCÈS D'ACIDE CHROMIQUE.

10 cm³ de la dilution précédente, exactement mesurés, sont introduits dans une fiole conique de 200 cm³ et additionnés de 50 à 70 cm³ d'eau distillée. On ajoute quelques cristaux de chlorure de sodium, destinés à précipiter l'excès d'argent et à empêcher la formation de ferricyanure d'argent, dont la coloration orangée nuirait à la sensibilité du virage. On verse alors dans le mélange la solution N/10 de sulfate ferreux jusqu'à apparition d'une teinte vert bleu très franche, laquelle indique que le terme de la réaction approche.

A partir de ce moment, on termine l'opération *à la touche*. A cet effet, on dépose, sur une plaque de porcelaine vernissée, quelques gouttelettes de solution récente de ferricyanure de potassium ; on continue alors

1. Il est indispensable d'utiliser un matériel exempt de matières organiques et de l'acide sulfurique rigoureusement pur.

à faire tomber, goutte à goutte, la solution N/10 de sulfate ferreux. Après chaque addition, on prélève une goutte du mélange à l'aide d'un agitateur en verre et on la transporte sur l'une des gouttelettes de ferricyanure. Dès qu'il y a une trace de sulfate ferreux en excès, le mélange des deux gouttes prend immédiatement une teinte bleu-verdâtre. C'est le terme de la réaction. Si, ayant opéré sur le dixième de la prise d'essai, on utilise n cm³ de solution N/10 de sulfate ferreux, le volume de bichromate réduit est égal à $10 \cdot n$.

Pour calculer la quantité de tanin correspondante, il est nécessaire de multiplier ce volume par un facteur spécifique f , correspondant au tanin considéré. Le produit $(10 \cdot n) \times f$ donne la quantité de tanin contenue dans la prise d'essai.

V. — ÉTABLISSEMENT DU FACTEUR DE RÉDUCTION.

Pour obtenir le facteur de réduction, c'est-à-dire le coefficient par lequel il convient de multiplier le nombre de centimètres cubes de solution N de bichromate employés, nous avons soumis à une oxydation préalable plusieurs tannates de zinc isolés, à l'état pur, de différentes origines.

| POUR 10 CENTIGR. de tanin de : | CENTIMÈTRES CUBES de CrO ₂ 7K ₂ | FACTEURS |
|-----------------------------------|--|----------|
| Noix de galle d'Alep | 15,2 | 0,0066 |
| Géranium des prés | 14,4 | 0,0069 |
| Géranium des bois | 15,6 | 0,0064 |
| Chêne-rouvre | 17,2 | 0,0058 |
| Tormentille | 19,8 | 0,0051 |

Comme on peut s'en rendre compte en examinant ce tableau, les coefficients trouvés concordent parfaitement avec la constitution des différents tanins et leur teneur en oxygène :

1° Les tanins pyrogalliques, riches en oxygène (42 à 48 %), réduisent peu de bichromate et détiennent le facteur le plus élevé (géranium des prés, $f = 0,0069$);

2° Les tanins catéchiques, pauvres en oxygène (30 à 35 %), réduisent proportionnellement plus de bichromate et possèdent le facteur le plus faible (tormentille, $f = 0,0051$);

3° Les tanins mixtes, dont la teneur en oxygène est intermédiaire (35 à 42 %), ont un facteur moyen (chêne-rouvre, $f = 0,0058$).

Les écarts entre les différents coefficients semblent peu importants, au premier abord, parce qu'ils correspondent à 10 centigr. de substance; mais il est facile de se rendre compte qu'ils sont loin d'être négligeables. C'est ainsi que, si l'on calculait la teneur en tanin d'une solution extractive de tormentille à l'aide du facteur spécifique du tanin de noix de galle, le résultat se traduirait par un excédent de 30 %.

VI. — APPLICATION A QUELQUES PLANTES INDIGÈNES.

Nous avons appliqué le mode opératoire précédemment décrit à quelques plantes indigènes particulièrement riches en tanin. Nos solutions extractives ont été préparées en traitant 10 gr. d'organes frais par Q. S. de dissolvant pour obtenir un volume final de 400 cm³. La précipitation a été faite sur 10 cm³ du liquide et le tannate de zinc, oxydé et dosé dans les conditions précitées.

| | H ² O % | TANIN POUR 100 GR. D'ORGANES | |
|---|--------------------|------------------------------|----------|
| | | Frais | Anhydres |
| Ecorce de <i>Quercus sessiliflora</i> . . | 59 | 9,94 | 24,24 |
| Rhizome de <i>Geranium pratense</i> . . | 67 | 17,95 | 54,39 |
| — — <i>Geranium silvaticum</i> . . | 66,5 | 14,00 | 41,79 |
| — — <i>Potentilla Tormentilla</i> . . | 60 | 11,45 | 28,62 |

CONCLUSIONS

La technique que nous venons de décrire sommairement présente, sur les procédés utilisés habituellement, un certain nombre d'avantages :

1° L'épuisement des organes frais par l'eau acidulée empêche le brunissement; il fournit des solutions extractives à peine colorées, présentant le minimum d'altération.

2° L'emploi d'un réactif à l'acétate de zinc modérément ammoniacal réduit considérablement l'insolubilisation des tannates obtenus. Il permet de précipiter complètement les tanins, sans toucher aux acides organiques ni aux composés phénoliques simples qui les accompagnent généralement dans les végétaux. Dans certaines drogues très riches en alcaloïdes, on peut observer, lorsque la concentration est élevée, une légère précipitation de la base alcaloïdique. Mais les résultats du dosage ne s'en trouvent pas influencés d'une façon notable, car l'oxydation complète des alcaloïdes par le mélange chromique exige un chauffage de plusieurs heures.

3° La durée des manipulations en milieu ammoniacal (précipitation, centrifugation et lavage) ne dépasse jamais 10 minutes. Il s'ensuit que les phénomènes de brunissement et d'insolubilisation des précipités, très importants avec la plupart des techniques, sont réduits ici au minimum.

4° Le bichromate de potassium possède, sur le permanganate, l'avantage de fournir une oxydation complète, non empirique, en rapport avec la constitution des tanins et avec leur teneur en oxygène. La fin du titrage est, en outre, particulièrement nette.

5° La méthode permet de déterminer la proportion de tanin catéchique contenue dans les tanins mixtes.

Le principe consiste à oxyder le tannoforme produit aux dépens de

ces tanins : On introduit, dans une fiole conique de 200 cm³, 10 cm³ d'une solution contenant 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de tanin %, 5 cm³ de formol à 40 % et 2 cm³ 5 d'acide chlorhydrique pur. On adapte la fiole à un réfrigérant ascendant et on porte à l'ébullition pendant 30 minutes.

Après décantation du liquide, le précipité de tannoforme est lavé 4 à 5 fois, dans la fiole conique, avec 50 cm³ d'eau bouillante, puis entraîné et recueilli sur un creuset en verre d'Iéna (forme 1 G 4). Il est ensuite oxydé, pendant 10 minutes, par 20 cm³ de mélange argento-sulfo-chromique (10 cm³ sol. N de Cr³O³K³ + 0 gr. 300 de NO³Ag. crist. + 10 cm³ SO⁴H² pur). Le produit de l'oxydation est amené à un volume de 100 cm³, en prenant les précautions précédemment décrites, et l'excès d'acide chromique est déterminé sur 10 cm³ de la dilution. La quantité de bichromate réduit, multipliée par un facteur spécifique correspondant au tannoforme considéré, donne la proportion de tanin catéchique contenue dans la prise d'essai.

(Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Nancy.)

P. GILLOT, H. CORDEBAUD et Y. TUCKOV.

L'eau lourde.

La découverte des isotopes n'a cessé, depuis quelques années, de nous causer de nombreuses surprises. L'une des plus sensationnelles a été la mise en évidence depuis peu d'un hydrogène lourd, de masse atomique 2. Une première conséquence de cette découverte a bouleversé l'habitude que nous avons de considérer l'eau comme un corps pur; en effet, elle est en réalité un mélange de plusieurs variétés, en proportions variables.

L'eau lourde est ainsi nommée parce qu'elle est plus dense que l'eau ordinaire. Sa nature chimique n'est pas contestable : elle provient bien de la combinaison de l'hydrogène avec de l'oxygène. Mais l'hydrogène qui entre dans la composition de sa molécule est différent de l'hydrogène ordinaire : il présente la masse atomique 2. Il en résulte que la masse moléculaire d'une telle eau est de 20 au lieu de 18.

Cette eau lourde existe dans les eaux naturelles, dans l'eau ordinaire, en très faible proportion. Les craintes que nous pourrions avoir relativement à la détermination des points 0°, 100° et de la masse du centimètre cube d'eau à 4° sont heureusement vaines, car le faible pourcentage, d'ailleurs variable, d'eau lourde dans l'eau ordinaire n'influe pas pratiquement sur les constantes habituelles.

C'est l'étude des isotopes de l'oxygène qui amena les chercheurs à

soupçonner l'existence d'un hydrogène de poids atomique 2. Ce corps fut effectivement découvert par UREY, BRICKWEDDE et MURPHY [1], au début de 1932, en étudiant au spectrographe les différentes portions d'une distillation fractionnée de l'hydrogène ordinaire. La préparation la plus simple est effectuée par la dissociation de l'eau lourde par le fer.

Cet isotope H_2 est appelé « deuterium ». Le premier isotope, de masse atomique 1, est dénommé « protium », le nom d'hydrogène étant réservé au mélange de ces deux corps [2].

PRÉPARATION. — Tous les chercheurs qui ont utilisé dans leur laboratoire une cuve électrolytique formée de deux électrodes de nickel plongeant dans une solution de soude ont réalisé sans le savoir une préparation de l'eau lourde. Mais en réalité nous n'avons pas affaire ici à une véritable synthèse électrolytique, analogue à celle des persulfates par exemple, mais plus exactement à une augmentation de concentration en eau lourde de l'électrolyte par destruction privilégiée de l'eau ordinaire.

WASHBURN et UREY [3] ont signalé en 1932 que l'eau d'une cuve électrolytique ayant servi depuis longtemps avait une densité supérieure à celle de l'eau ordinaire à la même température. Dès lors, plusieurs savants ont orienté leurs recherches dans ce sens. Parmi divers travaux nous citerons ceux de LEWIS et MACDONALD [4] d'une part, de TAYLOR, EYRING et FROST d'autre part [5].

Les premiers auteurs ont tout d'abord distillé l'eau d'une vieille cellule électrolytique ayant marché pendant quatre années consécutives sans autre changement que des apports successifs d'eau distillée pour remplacer l'eau électrolysée. La densité de l'eau obtenue s'est montrée égale à 1,000034. Mais cette augmentation de densité était-elle due à l'isotope 2 de l'hydrogène ou aux isotopes lourds de l'oxygène?

Pour répondre à cette question, du liquide provenant d'une grande cellule est électrolysé avec un courant de 15 ampères jusqu'à réduction aux $2/3$ du volume initial. Une certaine quantité d'eau de ce bain est ensuite distillée et ses vapeurs envoyées sur de la paille de fer chauffée au rouge; les gaz passent dans un condenseur où l'eau non décomposée se sépare. L'hydrogène ainsi préparé est envoyé sur de l'oxyde de cuivre chauffé au rouge et donne une eau de densité supérieure à 1. On a donc bien concentré l'isotope lourd de l'hydrogène. D'autre part, un courant d'hydrogène passant sur la paille de fer oxydée fournit une eau normale montrant ainsi que l'oxygène fixé ne s'est pas enrichi en isotopes lourds. Par conséquent, sans aucun doute possible, l'augmentation de densité de l'eau lourde ainsi préparée est due à la présence dans sa molécule d'hydrogène H_2 .

Ce point acquis, LEWIS et MACDONALD ont ensuite réalisé les expériences suivantes :

Un litre de liqueur de soude provenant d'une cellule commerciale est

mêlé à 9 litres d'eau distillée provenant du même bain. Ces 10 litres sont réduits tout d'abord à un litre par électrolyse sous 250 ampères avec électrodes de nickel, opération qui demande cinq à six jours.

Pour continuer l'électrolyse et éviter une trop forte concentration en soude, 900 cm³ de ce liquide sont neutralisés par CO² et distillés; ces 900 cm³ sont ajoutés aux 100 cm³ de liqueur alcaline mis de côté, et l'électrolyse est continuée jusqu'à 100 cm³. L'expérience est poussée ainsi par stades successifs jusqu'à 1/2 cm³. Le liquide neutralisé par CO², distillé, a une densité de 1,035 correspondant à une teneur de 31,5 % de H₂ dans l'hydrogène total de l'eau.

Une nouvelle série d'expériences conduites sur le même principe donne par réduction d'un volume de 20 litres à 1/2 cm³ avec une intensité de 400 ampères une eau de densité 1,073 contenant 65,7 % d'eau lourde.

Toutes ces expériences ont été faites à une température inférieure à 35°.

Les auteurs observent par des mesures de densité à divers stades de la concentration que l'hydrogène H₁ se dégage en quantité cinq fois supérieure à celle de l'hydrogène H₂. D'après eux, de l'eau contenant 65,7 % de H₂ doit être réduite au 1/4 de son volume pour que le résidu atteigne une concentration de 99 % de H₂.

Une eau naturelle étudiée par LEWIS et MACDONALD contiendrait $\frac{1}{6500}$ d'eau lourde.

TAYLOR, EYRING et FROST partant de 2.700 litres de vieil électrolyte ont préparé 80 cm³ d'eau contenant plus de 90 % d'eau lourde. Comme précédemment, l'électrolyte est neutralisé par CO² et distillé. On ajoute de la soude pour obtenir une solution 0,5 normale. La solution est électrolysée dans une batterie de 210 éléments de 200 cm³, refroidie par immersion dans de l'eau courante. L'intensité d'électrolyse est de 6 à 7 ampères. Les électrodes sont en nickel. Au bout de trois jours l'électrolyte est réduit au 1/6 ou 1/7 de sa valeur primitive. On transvase et remet de l'électrolyte neuf. Le liquide de cette première électrolyse est neutralisé par du gaz carbonique, puis distillé. Cette eau enrichie est ajoutée aux bacs contenant, d'une part, de l'eau à la même concentration en eau lourde et, d'autre part, toute la soude initiale qui se trouve ainsi diluée. Trois électrolyses successives donnent une eau de densité 1,001 contenant environ 2,5 % d'isotope lourd H₂. A partir de cette concentration le mélange gazeux dégagé par électrolyse contenant H₁ et H₂ est recueilli et brûlé à l'extrémité d'un tube capillaire au voisinage duquel est disposé un fil de platine porté électriquement au rouge.

L'eau de condensation soigneusement recueillie est renvoyée dans un bac de même concentration. Cette récupération évite une perte notable de l'élément H₂.

L'électrolyse dans cette nouvelle phase se fait avec une intensité de 10 ampères.

Quels sont les rendements de cette méthode? En électrolysant une solution diluée d'eau lourde jusqu'à réduction au 1/6 du volume primitif la concentration en eau lourde devient quatre fois plus forte. En sept étapes successives, les auteurs arrivent à produire une eau contenant 99 % de H_2 . En fin d'opération 10 % de l'isotope lourd initial ont été ainsi concentrés. Le tableau suivant montre la marche de l'opération :

| ELECTROLYSE | DENSITÉ d_4^{20} | POUR 100 en H_2 | VOLUME d'électrolyte en litres |
|-------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 1 | 0,998 | — | 2.700 |
| 2 | 0,999 | 0,5 | 400 |
| 3 | 1,001 | 2,5 | 52 |
| 4 | 1,007 | 8 | 10,1 |
| 5 | 1,031 | 30 | 2,0 |
| 6 | 1,098 | 93 | 0,420 |
| 7 | 1,164 | 99 | 0,082 |

D'autres auteurs [6-7] ont également effectué des préparations électrolytiques, mais nous ne pouvons ici nous étendre plus longuement, les expériences précédentes suffisant pour faire comprendre la préparation de l'eau lourde.

Les méthodes électriques ne sont pas seules susceptibles de conduire à la préparation de l'eau lourde. L'adsorption de l'eau par du charbon activé [8], la distillation [13] permettent une augmentation de la concentration.

PROPRIÉTÉS. — Quelles sont les propriétés de ce nouveau corps? Elles sont nettement différentes de celles de l'eau ordinaire [9, 10, 14]. Sa densité qui justifie son nom est de 1,1056 à 25°, son point de fusion + 3°8, son point d'ébullition + 101°42. Il présente un maximum de densité à 11°6. Sa viscosité est plus grande que pour l'eau ordinaire, sa tension superficielle est plus faible.

Ce composé a-t-il une action sur les organismes vivants? Avons-nous enrichi notre arsenal thérapeutique d'une nouvelle unité? Il est bien prématuré de répondre, tout d'abord parce que, comme nous venons de le voir, la séparation de cette eau lourde est une opération qui, à l'heure actuelle, est loin d'être financièrement possible; peut-être demain verrons-nous des usines traiter journellement des centaines de tonnes d'eau pour en extraire quelques quintaux d'eau lourde; ce n'est pas évidemment le prix de la matière première qui grèvera le budget de l'exploitation.

D'autre part, l'étude de l'action de l'eau lourde sur les êtres vivants n'est qu'à son début. Si on ne peut donner encore une vue d'ensemble

de cette action, on sait toutefois que l'eau lourde est toxique à haute concentration, ce qui permet de penser à une utilisation possible comme antiseptique dans des conditions de dilution bien déterminées.

LEWIS [11] a démontré que des semences de tabac ne germent pas dans de l'eau lourde pure, alors que les mêmes semences poussent en deux jours dans l'eau distillée.

TAYLOR, SWINGLE, EYRING et FROST [12] ont réalisé des expériences qui ont montré que de l'eau contenant du deutérium en forte proportion (92 %) est toxique pour les animaux d'épreuve.

Ainsi des têtards de *Rana clamitans* meurent dans l'espace d'une heure par immersion dans cette eau, mais les animaux sortent indemnes d'un contact de vingt-quatre heures avec de l'eau lourde à 30 % ou avec de l'eau distillée.

Le poisson d'aquarium *Lebistes reticulatus* est tué en deux heures par l'eau à 92 %. Ni l'eau lourde à 30 %, ni l'eau distillée n'ont d'influence néfaste durant vingt-quatre heures. Il en est de même pour les vers plats comme les *Planaria maculata*.

Des paramécies sont tuées en quarante-huit heures dans l'eau à 92 %. De l'eau à 15-20 % n'altère pas leur vitalité. Ces paramécies montrent une résistance plus grande que les animaux d'organisation supérieure.

Comme on le voit, l'eau lourde est loin d'être comme son aînée un composé physiologiquement inactif et il n'est pas absurde d'espérer qu'elle pourra un jour nous offrir des bases de thérapeutique nouvelle.

(Laboratoire de Chimie minérale. Faculté de Pharmacie de Paris.)

L. DOMANGE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] UREY, BRICKWEDDE et MURPHY. *Phys. Rev.*, 1932, **40**, p. 1.
- [2] UREY, BRICKWEDDE et MURPHY. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 512.
- [3] WASHBURN et UREY. *Proc. Nat. Acad.*, 1932, **18**, p. 496.
- [4] LEWIS et MACDONALD. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 341.
- [5] TAYLOR, EYRING et FROST. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 823.
- [6] WASHBURN, SMITH et FRANDSEN. *Bur. Stand. J. of Research*, 1933, **11**, p. 453.
- [7] HARKINS et DOEDE. *Ann. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 4330.
- [8] WASHBURN et SMITH. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 426.
- [9] LEWIS et MACDONALD. *Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 3057 et 4730.
- [10] SELWOOD et FROST. *Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1335.
- [11] LEWIS. *Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 3503.
- [12] TAYLOR, SWINGLE, EYRING et FROST. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 751.
- [13] LEWIS et CORNISH. *Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 2616.
- [14] BINGHAM et STEVENS. *J. Chem. Phys.*, 1934, **1**, p. 107.

Recherches sur l'action thérapeutique, dans les leishmanioses canines, du stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium.

Les travaux antérieurs de MM. LUMIÈRE et PERRIN, de M^{lle} JULLIARD, de MM. LEULIER, JUVIN et TÊTE, de M. TÊTE, portaient essentiellement soit sur la chimie, soit sur l'étude pharmacologique du stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium conçu et préparé par MM. LUMIÈRE et PERRIN.

M. PIERRE LÉPINE, sous l'égide du professeur LEVADITI, a réalisé une étude expérimentale de ce produit qui en déterminait l'action spirillicide chez la souris, le lapin et la poule à l'égard des infestations suivantes : *Spirochaeta pallida*, sp. *cuniculi* (doses efficaces voisines des doses toxiques), sp. *duttoni*, sp. *gallinarum* (inefficacité), *Trypanosoma Brucei* (action curative profonde avec stérilisation des organes), *Trypanosoma Evansi* (action protectrice et curative), *Trypanosoma gambiense* (action tout à fait remarquable).

Mais aucune étude clinique n'avait été faite du stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium. Les conditions de latitude et d'altitude où nous sommes placés nous ont permis, en nous fournissant un matériel clinique important, d'acquérir de la leishmaniose canine une expérience suffisante pour tenter d'obtenir des conclusions valables en ce qui concerne le traitement de cette affection par le stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium que, pour plus de simplicité, dans le cours de cet exposé, nous dénommerons Sb. L. (antimoine LUMIÈRE).

Nous avons d'abord déterminé chez le chien sain la dose constamment tolérée. 2 centigr. par kilogramme par voie intraveineuse ne déterminent pas d'accident et peuvent être récidivés, toxicité dix fois supérieure à celle qui a été déterminée chez la souris par M. LÉPINE, et trois fois supérieure à celle tolérée par le cobaye équivalente par contre à celle observée chez le lapin. Mais il convient de noter dès maintenant que les doses curatives du médicament demeurent, dans nos expériences de leishmaniose canine comme dans les recherches du pouvoir trypanocide effectuées par M. LÉPINE, à un chiffre notablement inférieur au seul toxique, et c'est là une notion dont l'importance est majeure, étant donné qu'en matière de stibiothérapie le gros écueil consiste précisément dans le fait que le produit utilisé, et tout particulièrement l'émétique, n'est efficace qu'à des doses extrêmement voisines des doses toxiques. De plus, un début d'intolérance est caractérisé par des signes faciles à observer dont le plus important est le vomissement. Si l'on attache à ce symptôme la valeur d'un signe prémonitoire d'une intoxication proprement dite, il sera toujours facile de modifier les doses ou la cadence des injections pour ne jamais atteindre à celle-ci. Nous

n'avons d'ailleurs jamais observé un seul accident grave imputable au médicament.

Dans les formes aiguës de la leishmaniose canine, le Sb. L. amène le blanchiment en quelques jours, dix en moyenne, par un traitement de quatre à six injections. Ces chiens, à l'état général très touché, qui présentent des troubles digestifs sévères allant jusqu'au vomissement sanglant et la diarrhée fétide, reprennent leur état antérieur, et parfois dès la première injection l'amélioration est manifeste. A noter en particulier que les vomissements sanglants dans quelques cas ont été arrêtés dès cette première injection faite à la dose (moyenne de plusieurs expériences) de 1 centigr. par kilogramme d'animal. C'est là un fait à retenir car il montre l'hypotoxiciété du Sb. L., si nous rapprochons ce résultat de la notion qu'un des signes d'intoxication stibiée est précisément le vomissement qui, dans les intoxications sévères, est hémorragique.

Dans les leishmanioses chroniques, vierges de tout traitement ou dont les manifestations cliniques peuvent être considérées comme une récurrence d'une première atteinte déjà traitée et blanchie (nous évitons d'employer le terme guéri en dépit des apparences cliniques), dans ces leishmanioses chroniques, disons-nous, le traitement doit être en général un peu plus prolongé, être effectué à des doses qui oscillent autour de 5 milligr. par kilogramme d'animal à chaque injection, mais l'état général, dont on constate l'amélioration dès la troisième ou la quatrième injection, que nous avons d'ailleurs pratiquées à des rythmes variables : semi-quotidien, bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, redevient tout à fait bon, les lésions cutanées se cicatrisent, le poil repousse, les ulcérations des coussinets plantaires guérissent et permettent à nouveau la marche normale. Bref, nous pourrions dire que la guérison est acquise avec une moyenne de dix injections si nous n'avions l'expérience de récurrences qui surviennent au bout de laps de temps variables (de un à plusieurs mois), récurrences d'ailleurs qu'un nouveau traitement blanchit.

Le Sb. L. n'a pu être employé chez le chien, comme il l'est chez le cobaye ou chez le lapin, par voie sous-cutanée ou intramusculaire tout au moins en l'absence de procédés spéciaux qui en diminuent l'agressivité pour les tissus. Mais en solution de 5 % dans de l'eau ou dans du sérum physiologique, le Sb. L. administré par voie sous-cutanée provoque des escarres chez le chien ; par voie intramusculaire, l'abcédation n'est pas constante mais elle s'observe. Aussi bien, avons-nous eu recours, quand il s'agissait de traitement proprement dit, à la voie intraveineuse.

Sans entrer dans le détail de toutes nos observations cliniques, certaines d'entre elles nous paraissent mériter quelques remarques particulières.

Une chienne fox-terrier à poils durs accouche dans des conditions normales d'un seul chiot relativement gros après l'administration de

15 centigr. de Sb. L. réalisée en onze jours par cinq injections (une de 0,05, quatre de 0,10). Dès la troisième injection d'ailleurs on ne notait plus de signes cliniques chez ce sujet dont la forme morbide était pourtant assez sévère, compliquée de pseudo-rhumatismes des muscles du cou. La chienne et son petit qu'elle allaitait normalement ne présentaient aucun symptôme un mois après le début des accidents.

Il nous a été donné d'observer deux chiens présentant des symptômes oculaires : le premier, un épagneul breton de 20 K^{ns} présentant une forme sévère à prédominance des signes cutanés, était porteur d'une kératite interstitielle bilatérale avec vision restreinte. La médication par le Sb. L. a amené un retour complet à l'état normal par disparition de tous les autres phénomènes, mais la kératite s'est maintenue avec ses caractères primitifs.

A noter qu'un traitement à l'émétique n'avait été que fort peu efficace chez cet animal.

Chez un scotch-terrier de 8 K^{ns} par contre, 7 injections de 0,05 de Sb. L. ont amené non seulement la guérison des signes cutanés, mais encore, une conjonctive grave, avec taie de la cornée, a été considérablement améliorée, avec persistance toutefois d'une petite tache blanche cornéenne.

Une question se pose encore pour nous, c'est celle de savoir si l'on peut considérer le traitement par le Sb. L. comme un traitement « pierre de touche », permettant, lorsqu'il est efficace, d'affirmer que le sujet auquel on l'a appliqué présentait des accidents dus à la leishmaniose ou si au contraire ce médicament est polyvalent, c'est-à-dire susceptible d'être utilement employé dans diverses affections du chien. D'une façon générale, les animaux que nous avons traités présentaient une formol-gélification et une réaction de CHOPRA et GURTA positives. Chez deux sujets, ces réactions étaient négatives. Chez tous les deux le diagnostic clinique de leishmaniose demeurait incertain et chez l'un en cinq jours, chez l'autre en trois jours, 50 centigr. de Sb. L. dans un cas (chien de 15 K^{ns}), 14 centigr. dans l'autre cas (chiot de 5 K^{ns}), ont amené la guérison de ce syndrome dont le pronostic semblait fatal.

Dans le premier cas il s'agissait d'un cocker de grande taille, de neuf mois, présentant, outre un état général très touché, des vomissements sanglants, une diarrhée fétide, une température à 41°, syndrome au sujet duquel se posaient les deux diagnostics de maladie du jeune âge à son début ou d'un début de leishmaniose. Il est traité d'abord par une injection de sulfarsénol, puis par le Sb. L.; le premier médicament (18 centigr.) a amené une baisse très légère de la température, mais sans amélioration des autres symptômes; mais en deux jours la température était amenée à 38°5 par le Sb. L. et l'état général très amélioré; en quatre jours il pouvait être considéré comme guéri. Au treizième jour, après le début de la maladie, et sept jours après la guérison cli-

nique, on observe une petite plaque de dépilation sur le nez. Ce signe, ainsi que l'absence de phénomènes pulmonaires et de troubles du système nerveux, invite à songer que les leishmania étaient bien en cause; le Sb. L. dans ce cas, par la très rapide amélioration qu'il a provoquée, serait véritablement un traitement « pierre de touche ».

Dans le second cas, un petit chien genre loulou, de deux ans, présente des vomissements sanglants, une fusée de diarrhée hémorragique, un poulx petit, de l'hypothermie. S'agit-il d'une forme de gastro-entérite hémorragique (typhus du chien) ou d'une forme gastro-intestinale de la leishmaniose? La rapidité de la guérison (trois jours) acquise avec 15 centigr. de Sb. L. est bien frappante étant donné l'extrême gravité du cas, qu'il s'agisse de leishmaniose ou de typhus pour lequel il n'existe actuellement aucune médication efficace.

Notre expérimentation est encore en cours et porte actuellement sur les modifications hématologiques que peuvent provoquer les injections de Sb. L. sur les chiens leishmaniés, mais dès maintenant nous pouvons dire que le stibio-thio-propanol-sulfonate de sodium exerce, dans la leishmaniose canine, une action thérapeutique efficace qui place ce corps parmi les composés actifs de l'antimoine. C'est une conclusion analogue à celle que présentait M. PIERRE LÉPINE à la Société de Biologie. le 6 juin 1931, quand il rapportait les résultats obtenus dans la recherche de l'action trypanocide du produit.

Nous pouvons y ajouter que la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique du Sb. L., beaucoup plus considérable que celle qui caractérise l'émétique, doit faire préférer le Sb. L. à l'émétique. Le Sb. L. peut, d'autre part, rivaliser sans conteste avec certains dérivés de l'antimoine pentavalent.

ROZIER et JULIEN.

Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes.

Numération de la totalité des microbes visibles.

TECHNIQUE DU COMPTE-MICROBES ET TECHNIQUE DE WRIGHT-FRIES

L'un de nous, avec S. LAMBIN, a étudié, au cours de publications antérieures [37], la technique de numération microbienne fondée sur le dénombrement des colonies développées sur les milieux nutritifs solidifiés. Cette méthode, comme nous l'avons vu, permet d'obtenir le nombre des microbes suffisamment résistants pour se multiplier, après transport, dans un milieu neuf. Mais il est parfois nécessaire de connaître le nombre de tous les microbes existant dans une suspension

bactérienne, qu'ils soient capables ou non de se multiplier sur milieux nutritifs solidifiés. Nous savons, en effet, que les propriétés antigéniques, et l'action fermentative, ne s'éteignent généralement pas en même temps que la faculté de se reproduire.

Pour dénombrer la totalité des microbes présents dans une suspension ou dans un liquide de culture, nous disposons de plusieurs méthodes. En dehors de celles qui estiment le volume ou le poids de la masse bactérienne, les plus importantes sont basées, d'une part sur l'appréciation du degré d'opacité apporté par les germes dans le liquide de suspension (méthodes néphélométriques), et d'autre part sur la numération au microscope de tous les germes visibles.

Les méthodes de numération par opacimétrie ont fait récemment, au point de vue technique, de grands progrès, notamment par l'emploi de cellules photoélectriques. On peut, cependant, à notre point de vue, leur faire un certain nombre d'objections : Tout d'abord, ces méthodes mesurent indifféremment l'opacité de tous les éléments en suspension, que ce soient les germes mêmes, ou des particules étrangères d'origines diverses (précipités de microbes incomplètement lysés, substances colloïdales ou salines adsorbées par les microbes, etc...). Par ailleurs, elles ne peuvent pas se prêter à l'étude, qui nous intéresse spécialement, des variations d'une population bactérienne se développant en milieu de culture liquide. Il se produit, en effet, normalement, au cours de ce développement, des modifications morphologiques des individus microbiens, susceptibles de fausser les mesures opacimétriques : modifications de longueur des bactéries (HENRICI [21], RÉGNIER et KAPLAN [35]), variations de gonflement et de transparence, dues aux modifications physico-chimiques du milieu (LASSEUR et DUPAIX [29]), etc...

Nous étudierons donc plus particulièrement, ici, les *méthodes de numération microscopique de la totalité des éléments microbiens visibles* (¹).

MÉTHODES DE NUMÉRATION AU MICROSCOPE DE TOUS LES GERMES VISIBLES

Ces méthodes nous offrent l'avantage de permettre, non seulement, l'étude des variations du nombre des germes, mais aussi l'observation de toutes les modifications morphologiques des bactéries. Elles permettent de plus, au moins certaines d'entre elles, d'éliminer facilement,

1. Nous n'insisterons pas ici sur les méthodes qui permettent, selon leurs auteurs, de distinguer, au microscope, les seuls microbes « vivants » : les unes, telles que celle proposée par HANS HECKSCHER [17] (1921), sont basées sur l'allongement que subissent les bactéries avant de se multiplier ; les autres, telles que celles proposées par MILLER [33] (1920), BURGESS, FRASER et FULMER [13] (1921), et surtout HENRICI [20] (1923), sont basées sur l'adsorption élective des colorants par les bactéries mortes ; ces méthodes nous semblent encore trop délicates pour être d'utilisation pratique courante.

— dans la numération, tous les éléments étrangers à la population microbienne.

La numération microscopique de la totalité des éléments contenus dans une suspension microbienne peut être effectuée selon trois procédés différents :

Le premier procédé consiste à dénombrer, dans une très petite quantité, exactement connue, de l'émulsion à titrer, après l'avoir étalée sur une petite surface de dimension déterminée, la totalité des germes prélevés dans la prise d'essai.

Le second procédé est basé sur l'utilisation de chambres à compter spéciales, « cellules compte-microbes », qui permettent de déposer, sous l'objectif, un petit volume, très exactement délimité, de la suspension microbienne, et d'y dénombrer directement les germes visibles.

Enfin, le troisième procédé consiste en une numération microscopique indirecte des éléments microbiens. La suspension microbienne à titrer est mélangée, en proportions définies, avec une suspension, préalablement titrée, d'éléments figurés assez gros (hématies, cellules de levure). Une quantité connue du mélange est étalée sur lames, fixée, puis colorée; et on détermine, au microscope, la fréquence relative des bactéries et des éléments figurés. Une simple règle de trois permet d'établir le titre en bactéries de l'émulsion étudiée.

A. — *Le premier procédé, basé sur une numération microscopique directe*, fut mis au point, en 1900, par A. KLEIN [26], qui l'appliquait de la façon suivante :

Une petite quantité (0 cm³ 5 par exemple) de la culture liquide, ou de la suspension microbienne à étudier, était placée dans un verre de montre, avec une quantité égale de solution aqueuse anilinée de violet de gentiane. Les deux liquides étaient mélangés à l'aide d'une anse de platine, et laissés en contact de deux à trois minutes, ce qui assurait une coloration suffisante des bactéries. On prélevait alors, *à l'aide d'une anse de platine jaugée*, une quantité connue du mélange, que l'on étalait uniformément sur une lamelle de surface connue. On laissait la préparation sécher à l'air; on la passait deux ou trois fois dans la flamme, et on pouvait l'inclure dans le xylol ou dans le baume du Canada. Pour dénombrer les bactéries, fortement colorées, il suffisait d'examiner une cinquantaine de champs microscopiques et de prendre la moyenne des chiffres trouvés dans ces numérations. Connaissant la capacité de l'anse de platine, la surface de la lamelle, et la surface du champ microscopique, on obtenait, par un calcul simple, le nombre de bactéries contenues dans l'unité de volume de la suspension microbienne.

A la suite d'A. KLEIN, plusieurs auteurs, utilisant cette technique, lui apportèrent diverses améliorations de détails : HEHEWERTH [18] 1901, EIJMANN [40] 1904, THONI et THAYSEN [43] 1913, HUGO SELTER [40] 1916, BREED et BREW [3] 1916.

A. KLEIN [27] lui-même, en 1916, apporta quelques modifications à sa technique originale. Par la suite HANS HECKSCHER [46] en 1921, et ARTHUR T. HENRICI [20] en 1923, proposèrent de nouveaux perfectionnements; ce dernier auteur proposa même une technique nouvelle, intéressante. Cette technique lui permettait non seulement de déterminer le nombre des cellules bactériennes contenues dans une suspension, d'en noter la taille et la forme, mais elle lui permettait de distinguer les cellules les unes des autres, selon l'intensité avec laquelle elles prenaient la matière colorante.

Mais, malgré toutes les améliorations, successivement apportées à la méthode initiale de KLEIN, presque tous les procédés proposés gardent, à leur origine, une cause d'erreur qui peut être très importante. En effet, ces techniques préconisent, pour prélever, dans la suspension microbienne à étudier, une quantité définie de liquide, l'emploi d'« anses de platine jaugées ». Ceci laisse donc supposer que ces anses de platine sont non seulement très exactement jaugées, mais qu'assurent, en outre, dans toutes les suspensions microbiennes, quelles qu'elles soient, le prélèvement de quantités de liquide rigoureusement constantes. Or, en dehors de la grande difficulté qu'il y a à obtenir des anses de très faible calibre rigoureusement défini, on n'est jamais absolument certain que la totalité du liquide prélevé dans ces anses se déposera bien, par « essuyage », sur la lame à numération. En prélevant pour les numérations des volumes aussi petits, on s'expose donc à voir la moindre erreur se multiplier dans des proportions considérables. Par ailleurs, la quantité de suspension microbienne, transportée par une même anse de platine, dépend, évidemment, des qualités physiques du liquide utilisé, et en particulier, de la viscosité et de la tension superficielle; or cette dernière, toujours différente de celle de l'eau, varie non seulement avec les différents milieux de culture, mais, encore, pour un même liquide de culture, avec l'évolution de la multiplication bactérienne. On ne peut donc songer à utiliser les procédés basés sur de tels modes de prélèvement lorsqu'on se propose de suivre numériquement l'évolution d'une culture bactérienne. Remarquons, cependant, que cette objection n'entre pas en ligne de compte si, comme le faisaient les promoteurs de ces méthodes, on se borne à titrer le nombre des germes contenus dans 1 cm³ de vaccin.

Cependant, un nouveau mode opératoire, mis au point par HENRIQUES, est capable d'améliorer, dans une large mesure, les méthodes de numération microscopique directe, basées sur le principe de KLEIN.

HENRIQUES en 1923 [21] chercha à obtenir une répartition homogène des bactéries sur les lames, lors de la dessiccation des suspensions. Pour ceci, il proposa de « stabiliser » les suspensions à étudier, non plus en y ajoutant de la gélatine liquéfiée, comme l'avaient préconisé certains des auteurs précédemment cités, mais en les additionnant d'un « colloïde protecteur », gomme arabique (0,5 à 2 %/o) ou peptone (2 %/o). Cette

addition permettait d'utiliser des *pipettes graduées très fines*, car le colloïde régularisait l'aspiration et le rejet de la suspension microbienne. en s'opposant à la formation, dans la pipette, d'un courant central plus riche en bactéries. Cette modification permet donc de réaliser de façon plus exacte la mesure de très petits volumes de suspensions microbiennes. Il apparaît pourtant que la préparation de ces pipettes capillaires calibrées comporte d'assez grandes difficultés.

B. — *Le second procédé, basé, lui aussi, sur une numération microscopique directe*, repose sur l'utilisation de « chambres à numération », semblables aux hématomètres, mais spécialement adaptées aux dimensions réduites des éléments microbiens. Ces cellules permettent l'examen d'un volume très petit, rigoureusement précis, de la suspension microbienne à étudier. Il est bien évident que le degré de précision des appareils livrés par les constructeurs conditionne l'exactitude des résultats obtenus.

Nous aurons l'occasion de décrire, plus loin, en détail, deux de ces appareils. Ils ne diffèrent d'ailleurs guère les uns des autres, et le principe de leur réalisation est le suivant : sur une surface exactement connue d'une lame rigoureusement plane est gravé un réseau délimitant de petits carrés de dimensions connues. Ce réseau est entouré d'abord d'une partie évidée destinée à recevoir l'excès de la suspension microbienne, puis d'un rebord (lame de verre elle-même, ou petites butées métalliques) de hauteur exactement définie. En posant sur ce « rebord » une lamelle parfaitement plane, on délimite donc une petite chambre ou « cellule » de volume précis, ayant pour base le réseau gradué.

Pour qui connaît la manipulation facile des hématomètres, l'utilisation de ces appareils peut sembler très simple ; pourtant la réalisation de la technique se heurte, pour la numération des bactéries, à de très grandes difficultés. La plus grande difficulté est certainement due à la lenteur avec laquelle les bactéries se déposent sur le fond gradué de la cellule. En faisant « varier le point », l'observateur trouve, même après un long repos, des germes en suspension dans plusieurs plans différents, et il lui est impossible de regarder, à la fois, le quadrillage fondamental de la cellule et tous les germes qui sont contenus dans cette cellule. Les constructeurs ont donc été obligés de diminuer au maximum la profondeur de la cellule. Cette diminution de profondeur présentait, en outre, l'avantage d'augmenter la distance libre pour l'objectif, de telle sorte que l'on risquait moins, en employant les objectifs à sec nécessaires, de rompre la lamelle qui recouvre la cellule, lamelle qui doit être optiquement plane, tout en restant suffisamment mince. On comprend donc facilement que la réalisation de tels appareils ait été des plus délicates, et que leur mise au point soit relativement récente.

Voyons quels sont les auteurs qui ont contribué à la mise au point de la technique.

Tout d'abord, HUEPPE, LAFAR et WINTERBERG [25] et d'autres auteurs, procédant à des numérations microbiennes, utilisèrent, comme pour les numérations d'hématies, le dispositif de THOMA-ZEISS ou celui de K. BÜRGER [5]. En 1916, LIEBREICH [31] construisit une « chambre à numération » qui permettait, selon l'auteur, grâce à sa faible profondeur, un examen des bactéries à l'aide de l'objectif à immersion.

Puis E. GLYNN, M. POWELL, A. REES et G. LISSANT COX [14], à l'occasion d'une étude comparative des diverses méthodes de numération des microbes, précisèrent, en 1914, les caractéristiques que devaient présenter les cellules utilisées pour la numération microscopique directe des microbes. Ils conseillèrent, ainsi, d'utiliser des cellules de 0 mm. 02, soit d' $\frac{1}{50}$, de millimètre de profondeur, c'est-à-dire d'une profondeur cinq fois plus petite que celle que présentent généralement les hématimètres.

Pourtant, dans les années suivantes, de nombreux auteurs continuèrent à utiliser de véritables hématimètres. Et si FRED VLÈS [45] (1921) graduait ses appareils opacimétriques à l'aide d'un hématimètre THOMA ZEISS, et aussi à l'aide d'une cellule compte-microbes *Angus* (*), HENRICI [19], par exemple, la même année, utilisait une cellule hématimétrique pour procéder à la numération des bactéries et à la détermination de leur longueur, et CH. HOLLANDE et G. GRÉMIEUX [23] (1928) procédaient à la numération directe du bacille tuberculeux à l'aide d'un hématimètre de MALASSEZ.

Des appareils précis, spécialement construits en vue de la numération des microbes, furent cependant créés peu à peu par les fabricants spécialisés. En France, la maison JOUAN construisit, sur les données de SALIMBENT, une cellule compte-microbes d'un maniement facile. Nous procéderons plus loin à la description complète de cet appareil.

A l'étranger, où l'on est mieux préparé que nous, semble-t-il, à la construction de tels appareils, les cellules compte-microbes existent déjà depuis longtemps. Signalons, en dehors de la lame *Angus* déjà citée, le dispositif de HELBER-GLYNN dont s'est servi HORWATH [24] pour ses recherches, et celui de SCOTT et SCOTT qui, d'après PRAUSNITZ [34], présente une hauteur de cellule de 0 mm. 01.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'utiliser un des modèles les plus récents, construits sur les données de STEINER [42], par la maison REICHERT de Vienne. Nous décrirons plus loin cet appareil en détail. Remarquons, ici, simplement, qu'il se distingue de la plupart des appareils similaires par la hauteur encore plus faible de la cellule : $\frac{1}{100}$ de millimètre, soit la moitié de la hauteur de la plupart des autres compte-microbes, c'est-à-dire le $\frac{1}{10}$ de la hauteur des héma-

1. Il est intéressant de signaler que FRED VLÈS a vérifié, au sphéromètre, les profondeurs des cellules qu'il a utilisées. L'auteur remarque que cette précaution « n'a pas été inutile ».

timètres habituels. Les créateurs espéraient, ainsi, pouvoir utiliser plus facilement les objectifs « à sec » de fort grossissement, hâter la sédimentation des bactéries, et pouvoir examiner, sans de trop grandes différences de mise au point, les divers plans de la cellule.

Il nous reste encore à signaler un appareil et une technique, d'un type particulier, préconisés par TROESTER [44] en 1922. Cet auteur, ayant constaté que la numération des bactéries colorées était souvent inexacte par suite des différences de teintes, conseilla l'emploi d'une cellule spéciale permettant d'effectuer la numération des germes sans coloration, *en champ obscur*. La cellule avait une profondeur de $1/20$ de millimètre (0 mm. 05), la lame porte-objet une épaisseur de 0 mm. 9, et la lamelle, bien plane, une épaisseur de 0 mm. 2 (épaisseur relativement grande permettant d'éviter la flexion de la lamelle). La graduation micrométrique habituellement gravée sur le fond de la cellule était remplacée par un filet micrométrique introduit dans l'oculaire. Ainsi le quadrillage restait toujours visible pour l'observateur, et permettait la numération de bactéries situées en des plans différents. Par suite, on pouvait utiliser une cellule plus profonde que celles préconisées habituellement. Remarquons qu'il était nécessaire, dans cet appareil, de procéder, avec chaque objectif, à une graduation préliminaire du filet micrométrique, à l'aide d'un micromètre objectif, et qu'il fallait, ensuite, en se basant sur ces données, établir pour chaque objectif la série des calculs à effectuer.

Signalons enfin que WAMOSCHER [46] a effectué, lui aussi, les numérations dans le champ obscur à l'aide du condensateur de PETERFI fabriqué par ZEISS et que WOHLFEIL [47], dans une publication toute récente, a préconisé l'emploi de cette technique.

C. — *Le troisième procédé de numération microscopique est basé sur une numération indirecte ou comparative.* Cette méthode a été utilisée pour la première fois en 1902 par le bactériologiste anglais WRIGHT [48] qui la préconisa particulièrement pour le titrage des vaccins.

Le principe en est le suivant : on mélange intimement des volumes déterminés de sang et de la suspension microbienne à titrer, et l'on détermine, après étalement sur lame, et coloration, la fréquence relative des bactéries et des globules sanguins. Connaissant le nombre d'hématies contenues dans 1 mm³ de sang, on obtient facilement, par une simple règle de trois, la quantité de microbes présents dans 1 mm³ de l'émulsion microbienne :

WRIGHT opérait de la façon suivante : il mélangeait 0 cm³ 5 de sang humain normal à un volume égal de suspension microbienne pure ou diluée (selon la quantité probable de germes par unité de volume). Il étalait ensuite sur une lame, à l'aide d'une autre lame, ou d'une lamelle, une goutte du mélange microbe-sang. Il laissait sécher la préparation, puis il la colorait, après l'avoir fixée dans une solution de bichlorure de

mercure. Il examinait alors un certain nombre de champs microscopiques dans lesquels il déterminait le nombre moyen de bactéries (a) et le nombre moyen d'hématies (b). WRIGHT *admettait* que le sang contenait, pour une personne bien portante, 5 millions de globules rouges par millimètre cube. Pour calculer le nombre (x) de microbes par millimètre cube d'émulsion bactérienne, il appliquait donc la formule :

$$\frac{a}{b} = \frac{x}{5.000.000} \quad \text{d'où :} \quad x = \frac{a \times 5.000.000}{b}.$$

Cette technique, bien que très ingénieuse, était cependant fort critiquable sur un point. WRIGHT *admettait* que le nombre d'hématies était constamment de 5 millions par millimètre cube de sang. Or, on sait que ce nombre varie, quelquefois dans de fortes proportions, suivant les individus, et pour un même individu, selon les heures de la journée, d'où la nécessité de mesurer à l'hématimètre, pour chaque prélèvement de sang, le nombre des hématies, ce qui fait disparaître un des principaux avantages de la méthode en la rendant beaucoup plus longue.

D'autre part, il se produisait souvent, au cours des manipulations, des coagulations intempestives susceptibles de gêner la numération. On fut donc amené à ajouter au mélange d'émulsion microbienne et de sang une certaine quantité de sérum physiologique, ou, ce qui était plus efficace, de solution de citrate de soude à 1,5 % (ALLEN [4]).

Par ailleurs, les numérations étaient rendues longues, difficiles et relativement peu précises, par le fait que les étalements étaient souvent bien plus riches en hématies qu'en bactéries, le sang normal étant généralement plus chargé en hématies que n'étaient chargées en germes les suspensions microbiennes destinées à la préparation des vaccins. C'est pourquoi GEORGES DREYER [9], en 1921, proposa de substituer au sang humain une émulsion de globules sanguins de poule et d'amener ces globules nucléés à un taux assez bas (20 millions par centimètre cube). Les microbes et les globules se trouvaient ainsi, sur les préparations, en nombres voisins, ce qui facilitait les numérations.

Cependant, l'utilisation du sang, comme liquide de comparaison, présentait encore de graves inconvénients techniques : non seulement on devait prendre de grandes précautions pour éviter toute coagulation au cours du prélèvement et des manipulations, mais encore il était très difficile de conserver longtemps la suspension d'hématies.

Aussi FRIES [12], en 1921, proposa-t-il de remplacer les hématies par des cellules de levure de bière, éléments figurés assez gros, et de forme suffisamment nette pour n'être confondus, ni avec les bactéries, ni avec les précipités de colorant. L'auteur utilisait une suspension de levures contenant 20 à 30 millions de cellules par centimètre cube. Cette émulsion était faite dans une solution contenant 0,9 % de NaCl et 5 % de phénol

La méthode proposée par WRIGHT fut, dès son origine, assez vivement critiquée. Après que furent introduits les perfectionnements, que nous avons signalés, un certain nombre d'objections tombèrent. Pourtant de nombreux auteurs, et en particulier H. DOLD [8] 1927, s'accordent pour reconnaître à cette technique, théoriquement, de nombreux défauts. On fit remarquer, en premier lieu, que dans les modifications de la technique de WRIGHT on effectue successivement deux opérations sujettes à erreur : une numération d'hématies ou de globules de levure, à l'hématimètre, puis la numération, sur lame fixée et colorée, des éléments de comparaison. Ainsi pouvaient s'additionner deux sortes d'erreur. D'autres auteurs incriminèrent des points plus particuliers de la technique : HARRISON [15] pensait que, malgré la fixation, une quantité variable, et impossible à contrôler, d'hématies, et surtout de bactéries, pouvait être entraînée lors du lavage des préparations colorées. D'autres auteurs craignaient que certaines bactéries, dissimulées sous les globules, puissent échapper à la numération ou que l'étalement soit par trop irrégulier. LEISHMAN [30] pensait même que le plasma sanguin, mis en présence des microbes, arrivait très rapidement à lyser certains d'entre eux et SOLLMAN pensait que les agglutinines normales du sang pouvaient agglutiner les bactéries.

Ces critiques théoriques étaient évidemment un peu exagérées. La remarque de HARRISON [15] mérite toutefois d'être prise en considération, et il est bien évident que l'on doit procéder avec de grandes précautions aux opérations de coloration et de lavage. Il est non moins nécessaire de procéder avec précaution à l'étalement, et d'éviter, quand on utilise le sang, l'entraînement jusqu'au bout de la lame, en même temps que les leucocytes, de petits amas de bactéries.

Une amélioration de la technique destinée précisément à éviter la cause d'erreur incriminée par HARRISON a été signalée par SOMMER [41] (1924). Cet auteur, au lieu de procéder à la fixation du mélange levures-bactéries, puis à la coloration de la lame après étalement, ajoute au mélange (suspension de levures-émulsion bactérienne) une solution colorante et, après avoir étalé une goutte de mélange, laisse sécher et examine directement sans fixation, ni lavage » (1).

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser, d'après nos expériences, du degré de précision du procédé de WRIGHT, et des diverses opinions émises à ce sujet. Quoi qu'il en soit, cette technique de numération indirecte de WRIGHT présente un certain nombre d'avantages, qui nous ont conduits à en adopter le principe au cours de nos essais.

1. Nous ne tenons pas compte des modifications du procédé de WRIGHT proposées par BRAXTONS HICKS [2] et par BROWN [4]. Ces auteurs ont proposé, d'après PRAUSNITZ [34], de prendre comme suspension de comparaison une émulsion standard de bactéries : staphylocoques ou bacilles acido-résistants. La préparation de l'émulsion standard de ces bactéries comporte déjà par elle-même toutes les difficultés.

Pour suivre l'évolution d'une culture microbienne, ce qui était notre but, nous étions, en effet, obligés de faire, pendant les premières heures de la poussée, des prélèvements trop nombreux pour pouvoir les étudier tous, dans la même journée, ou même pendant les jours suivants. Or, les étalements fixés et colorés, se conservant bien, on pouvait facilement garder ces préparations, et ne procéder, parfois, aux numérations que quelques jours plus tard. D'autre part, la comparaison des lames, correspondant aux diverses phases de l'évolution, permettait de constater les variations morphologiques concomitantes. Enfin, la méthode exigeait seulement l'emploi d'un hématimètre, appareil classique, présent dans tout laboratoire. Nous décrirons plus loin, en détail, la technique précise, utilisée au cours des essais relatés dans cet article.

(à suivre).

JEAN RÉGNIER.

LUCIEN NEIPP.

A propos de l'essai physiologique des digitaliques.

Bien que chaque jour voie décliner davantage le naïf enthousiasme qui avait accueilli, à leurs débuts, les méthodes d'essai physiologique, tant de pharmacologistes s'obstinent encore à les vanter que le *Comité d'Hygiène de la Société des Nations* a cru devoir en recommander l'emploi aux pays qui acceptent encore son onéreuse et fâcheuse tutelle.

Comme notre maître, le professeur EM. PERROT, qui a proposé (1) de suppléer à l'insuffisance de l'essai biologique des feuilles sèches de digitale par la détermination chimique de leur teneur en digitaline cristallisée, nous croyons que les méthodes de titrage chimique peuvent seules donner des résultats vraiment précis et que les techniques d'essai physiologique ne doivent être acceptées que comme des moyens de fortune. Mais, parce que le titrage chimique complet de certaines préparations, — en particulier de celles qui dérivent de la digitale, — se heurte à de très grandes difficultés, ceux qui n'admettent pas encore la nécessité de substituer à ces préparations leurs principes actifs cristallisés se trouvent contraints d'évaluer leur valeur par des méthodes biologiques.

Bien que l'on n'ait pas encore découvert celle qui, par sa supériorité, ralliera tous les suffrages, les méthodes d'essai physiologique des digitaliques sont déjà si nombreuses que le résumé de celles qui étaient

1. E. PERROT et BOURCET. Nouvelle méthode de dosage de la digitaline cristallisée. *C. R. Ac. Sc.*, 186, p. 1021-1024 et *Bull. Sc. pharm.*, 1928, 35, p. 233-235.

connues en 1931 remplit plus de 450 pages du *Traité d'essais biologiques* de MUNCH (*). Et cependant ces méthodes, — comme d'ailleurs celles qui sont employées pour l'essai des autres médicaments, — s'inspirent seulement de deux principes différents. Dans les unes, on détermine la dose de la substance étudiée qui, sur un animal entier ou sur un organe isolé, produit le même effet physiologique qu'une dose déterminée de la substance choisie comme étalon. Dans les autres, on compare, à la dose mortelle de la préparation-étalon, la dose mortelle de celle dont on veut connaître la valeur.

C'est sur ce second principe que sont basées les méthodes le plus communément utilisées pour l'essai des digitaliques, méthodes extrêmement nombreuses certes, mais qui doivent pourtant être réparties à leur tour en deux groupes seulement. Le premier groupe est composé de celles dans lesquelles on considère comme léthale la dose qui injectée rapidement et en une fois à plusieurs animaux d'une même espèce, provoque, dans un temps déterminé, la mort, soit de la totalité, soit de la moitié, soit de plus de la moitié des animaux injectés. Au second groupe appartiennent les méthodes dans lesquelles la substance à étudier est injectée lentement et de façon continue à un animal déterminé jusqu'à ce qu'il succombe, la dose léthale étant celle qui a été administrée depuis le début de l'injection jusqu'à la mort.

Que les méthodes de ce second groupe soient extrêmement defectueuses, nous croyons l'avoir déjà démontré (*), mais, parce qu'elles sont, — apparemment tout au moins, — d'une grande simplicité, elles comptent aujourd'hui de très nombreux partisans, de telle sorte que certaines d'entre elles ont reçu l'approbation du *Comité d'Hygiène de la Société des Nations*.

Mais qu'il s'agisse de celles-ci ou de celles qui n'ont pas été présentées à ce Comité, elles reposent toutes sur le même principe. Dans toutes les méthodes du second groupe, quelles qu'en soient les modalités, quel que soit l'animal auquel on les ait appliquées, l'essentiel demeure inchangé puisque dans toutes on considère comme dose léthale celle qui, la substance ayant été introduite lentement et de façon continue dans les veines d'un animal jusqu'à ce qu'il succombe, lui a été administrée depuis le début de l'injection jusqu'à sa mort.

Or, ce principe générateur de tant de méthodes particulières a été attribué jusqu'ici à un pharmacologiste des États-Unis, HATCHER, qui l'a, en effet, énoncé en 1910 (*). Et parce que la technique dans laquelle il appliquait ce principe et dans laquelle il utilisait le chat comme

1. C. MUNCH. *Biosassays. A Handbook of quantitative Pharmacology*, Baltimore. 1931, p. 258-443.

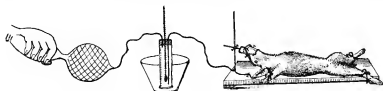
2. RAYMOND-HAMET: *Rev. de Pharmacol. et Thérap. expérim.*, 1929, 4, p. 212-256.

3. H. A. HATCHER et J. G. BROWY. *American Journ. of Pharmacy*, 1910, 82, p. 360-371

animal d'expérience a été modifiée, — très légèrement d'ailleurs, — dans le laboratoire du regretté professeur MAGNUS, on l'a désignée jusqu'à ce jour sous le nom de méthode de HATCHER-MAGNUS.

Ce n'est cependant pas à HATCHER, mais à un pharmacien français que revient le mérite de cette découverte et il est étrange que nul jusqu'ici n'ait songé à la revendiquer pour lui. C'est en effet DEJEAN (*) qui, dans une thèse remarquable soutenue en janvier 1908 devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier, a, le premier, utilisé la technique d'injection intraveineuse lente et continue pour déterminer la dose mortelle des préparations digitaliques.

Comme le montre la figure de DEJEAN que nous reproduisons ici, cet auteur injectait les digitaliques par lui étudiés, au moyen d'un dispositif inspiré des appareils à injection de sérum artificiel, dispositif qui lui permettait d'injecter très lentement, dans la veine, la substance



dont il voulait fixer la dose léthale, de connaître très exactement la quantité de liquide injectée au moment de la mort de l'animal, enfin de maintenir à la température de l'animal la solution à injecter.

Voici d'ailleurs comment DEJEAN a décrit sa méthode :

L'appareil à injection de sérum artificiel a été un peu modifié par nous. Au lieu d'introduire la solution à injecter dans le flacon, nous lui avons substitué une éprouvette graduée en centimètres cubes, et un bouchon percé de trois trous nous a permis d'introduire un thermomètre pour vérifier la température de la solution à injecter; cette éprouvette elle-même était ensuite mise au bain-marie dans un grand vase rempli d'eau à 37° ou 38° environ. Quand tout ce dispositif est ainsi agencé, on n'a plus qu'à introduire l'aiguille préalablement remplie de liquide (pour éviter l'injection d'air) à injecter dans la veine marginale de l'oreille du lapin; on en comprime la base, la veine devient turgescence et l'on n'a plus qu'à introduire l'aiguille le plus adroitement possible. On peut la maintenir fixe par deux petites pinces de Monn. Il ne reste plus qu'à pousser l'injection tout doucement... On n'a plus qu'à noter soigneusement, et c'est là le point le plus important, la quantité de liquide injecté, pour provoquer la mort de l'animal en expérience et rapporter la dose au kilogramme d'animal : on obtient alors l'équivalent toxique expérimental.

1. E. DEJEAN, Étude pharmaco-chimique comparée sur la digitale sauvage, la digitale cultivée et les digitalines. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1908.

Ainsi donc, non seulement DEJEAN a utilisé le premier la technique d'injection lente et continue pour l'essai biologique des digitaliques, mais encore il a, bien avant LIND VAN WIJNGAARDEN (*), qui cependant revendiqua ce perfectionnement, maintenu à la température physiologique le liquide à injecter.

Quant au choix que DEJEAN a fait du lapin comme animal d'expérience, il paraît avoir été tout particulièrement heureux. Des récentes recherches de NYIRI et DUBOIS (**) qui, vingt-deux ans après DEJEAN dont ils ont voulu ignorer le travail, ont utilisé, pour l'essai biologique des digitaliques, la méthode d'injection lente et continue chez le lapin, il résulte, en effet, que pour un tel essai cet animal convient mieux que le chat.

Si le lapin se montre ainsi supérieur au chat pour l'essai biologique des digitaliques, il doit, à plus forte raison, être, pour un tel essai, préféré au chien. En effet, d'après ROWE (***), HASKELL, COPENHAVER, STONE et YOST (****), qui ont tenté d'évaluer la valeur des digitaliques en appliquant au chien la méthode d'injection lente et continue, les résultats que, dans ces conditions, on obtient avec cet animal seraient moins précis que ceux qui, dans les mêmes conditions expérimentales, sont fournis par le chat. Il est permis de penser que si M^{lle} LÉVY (*****) et CAHEN (*****) avaient connu ces travaux, ils n'auraient pas préconisé, comme ils l'ont fait, la substitution du chien au chat pour l'essai physiologique des digitaliques par la méthode d'injection lente et continue.

Quant au cobaye (**) et à la grenouille (****), chez lesquels on a utilisé aussi la méthode d'injection lente et continue pour l'essai biologique des digitaliques, leur emploi exige une trop grande habileté technique pour qu'il se puisse généraliser.

Ainsi donc DEJEAN a le mérite non seulement d'avoir découvert le principe de la fixation de la dose létale par l'injection lente et continue poursuivie jusqu'à la mort de l'animal, mais encore d'avoir, dans l'application de ce principe à l'essai des digitaliques, utilisé l'animal qui paraît le mieux approprié à ce but. C'est pourquoi, à moins de vouloir perpétuer une injustice, la méthode de HATCHER devra être désignée désormais sous le nom de méthode de DEJEAN.

RAYMOND-HAMET.

1. LIND VAN WIJNGAARDEN. *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak.*, 1926, **112**, p. 252-260.
2. W. NYIRI et L. DUBOIS. *Journ. of Pharmacology*, 1930, **40**, p. 373-401.
3. L. W. ROWE. *J. of americ. pharmaceut. Assoc.*, 1919, **8**, p. 900-912.
4. C. HASKELL, J. R. COPENHAVER, G. E. STONE et O. R. YOST. *Journ. of laboratory a. clinic. Medicine*, 1928, **14**, p. 155-159.
5. M^{lle} J. LÉVY et J. PICHOT. *Bull. Sc. pharm.*, 1929, **36**, p. 593-611 et 668-682.
6. R. CAHEN. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1124-1126.
7. E. KNAFFL-LENZ. *J. of Pharmacology*, 1926, **29**, p. 407-425.
8. B. BEHRENS. *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak.*, 1929, **140**, p. 237-256.

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

Talbot, vulgarisateur du quinquina en France.

Il nous semble inutile de rappeler l'histoire complète de l'introduction du quinquina en Europe. Elle a été en effet exposée en détails par de nombreux auteurs notamment par FLÜCKIGER et HANBURY dans leur *Histoire des Drogues d'origine végétale* ⁽¹⁾, puis par notre regretté confrère et ami le D^r CABANÈS ⁽²⁾.

Nous rappellerons cependant qu'en France des essais infructueux avaient été tentés dès 1653, comme nous le fait connaître le célèbre GUY PATIN dans sa lettre à SPON datée du 8 avril 1653 ⁽³⁾.

« Il y a trois mois, que quelques Jésuites tant de ceux de Lyon que d'autres, qui venoient d'Italie, apportèrent ici une certaine poudre qui venoit des Indes, d'une vertu admirable contre les fièvres-quartes. Cette drogue fut incontinent en crédit *ut solent omnia nova*. Mais tost apres l'expérience manqua, et ceux qui n'avoient pas voulu s'en servir en ont esté louez. J'ay parlé hardiment contre cette nouveauté en plusieurs lieux où ces bons peres passefins promettoient miracles et où elle n'a rien fait du tout ⁽⁴⁾. »

Nous étudierons dans cette note l'effort fructueux fait en France moins de trente ans plus tard par l'anglais TALBOT ou TALBOR ⁽¹⁾ qui, plus heureux que les bons pères, plantera définitivement chez nous la *poudre des Jésuites*.

Il nous est possible, en effet, de fournir sur ce point de nombreux documents inédits, ou tout au moins peu connus, recueillis au cours de recherches sur la vie de M^{lle} DE FONTANGES qui évolue précisément à la cour au moment où le médecin anglais connaît ses plus vifs succès.

LE SUCCÈS DE TALBOT EN ANGLETERRE.

Pour évoquer la vie de TALBOT en Angleterre, nous nous contenterons de citer FLÜCKIGER et HANBURY.

1. 1878, t. 1, p. 601.

2. *Remèdes d'autrefois*. Nouvelle édition, p. 316.

3. GUY PATIN, par LARRIEU, 1889, p. 109. Collection personnelle.

4. Ou encore TABOR. Nous verrons que les trois orthographes se rencontrent dans les lettres des contemporains et dans les documents officiels.

Après avoir été employé comme commis chez DEAR, apothicaire de Cambridge, ROBERT TALBOT s'installe dans l'Essex où il pratique la médecine avec beaucoup de succès. Plus tard, il vient à Londres et publie en 1672, un petit livre intitulé : *Pyretologia, a rational account of the cause and cure of agues* (London 12°). Dans cet ouvrage, il n'avoue pas que sa méthode de traitement consiste dans l'emploi de l'écorce de quinquina. Il met, au contraire, ses lecteurs en garde contre les dangereux effets produits par la *poudre des Jésuites*, lorsqu'elle est administrée par des gens malhabiles; mais il admet que, donnée convenablement, elle constitue un « noble et sûr médicament ».

Sa réputation grandit et, en 1678, il est fait chevalier et nommé médecin ordinaire du roi CHARLES II (*) aux appointements annuels de 100 livres sterling auxquels s'ajoutent « les profits et privilèges appartenant à tout médecin ordinaire du souverain ».

Fort attaqué par le Collège des Médecins dont il ne fait pas partie, fort jaloux à la suite de ses succès, TALBOT demande la protection du roi qui fait écrire au Collège des Médecins « pour empêcher ce corps de mettre des obstacles à sa pratique médicale. »

LES DÉBUTS DE TALBOT EN FRANCE.

Plusieurs historiens de la médecine et notamment le Dr CABANÈS (2) ont écrit que TALBOT avait donné ses soins dès son arrivée en France à M^{lle} DE MONTPENSIER, plus connue sous le nom de *Grande Mademoiselle*.

Nous pouvons affirmer qu'il y a là une erreur grave sur le nom. TALBOT, en effet, est venu en France pour soigner la *petite Mademoiselle*, MARIE-LOUISE D'ORLÉANS, fille de *Monsieur*, frère du roi et d'HENRIETTE D'ANGLETERRE.

La jeune malade était, par conséquent, la nièce du roi d'Angleterre CHARLES II, qui avait envoyé, pour la soigner, son médecin personnel TALBOT.

Ce fait est confirmé par une personne bien renseignée, *Madame*, princesse PALATINE et deuxième femme de *Monsieur*, la belle-mère par conséquent de MARIE-LOUISE D'ORLÉANS.

Le 22 septembre 1678, en effet, écrivant à la duchesse DE HANOVRE, elle annonce en ces termes l'arrivée de TALBOT (3).

« ... Il y a ici un docteur anglais que le roi d'Angleterre a envoyé il y a quelques mois à *Mademoiselle*: il l'a guérie de sa fièvre-quarte et avec elle plus de 100 personnes. »

Elle lui propose ensuite de lui envoyer « la potion du Dr TALBOT »,

1. Il le guérit d'une fièvre-quarte en 1679.

2. *Loc. cit.*, p. 332. Il cite d'ailleurs la reine d'Espagne, p. 334.

3. *Correspondance*. Édit. JAEGLE, t. I, p. 9. *Bib. Nat.*, 8°Lb°5018 A.

par « le domestique du Docteur qu'il envoie toujours avec sa mixture ».

La *petite Mademoiselle* souffrait depuis longtemps des fièvres.

Le 15 octobre 1677, M^{me} DE SÉVIGNÉ annonce à sa fille que la malade est très fâchée de ce contre-temps « et cela trouble les plaisirs de cet hiver ».

Elle va demander un remède « aux Carmélites de la rue du Boulois ».

Ces dernières « lui donnèrent un breuvage : elle vomit beaucoup : cela fit grand bruit » et le roi traita les bonnes religieuses d'empoisonneuses.

SCUDÉRY mentionne aussi cette maladie dans une lettre écrite à BUSSY-RABUTIN le 25 octobre 1677.

Mademoiselle, dit-il, à la fièvre-quarte...

« au milieu de tous les médecins et de tout l'empressement que la grandeur donne pour chercher des remèdes ; cependant, on ne lui en fait point. »

Et pourtant elle a dans son entourage un bon abbé qui « guérit par les sympathies »... « On dit qu'il prend toutes les fièvres de l'urine des malades dans laquelle il fait durcir un œuf cassé où la coque n'est point, et il le donne à manger à un chien et prétend que le chien meurt et que le malade guérit. »

Elle est toujours très mal en novembre et le 13 M^{me} DE SCUDÉRY écrit à ce sujet à BUSSY-RABUTIN. Parlant de la fièvre-quarte qui n'atteint pas M^{me} DE COLIGNY, elle ajoute :

« Elle n'a pas tant d'égards pour la *jeune Mademoiselle*, qui en a de cruels accès. »

Mais dès le début de décembre elle prend du quinquina, ce qui montre bien que ce médicament était bien connu en France avant l'arrivée de TALBOT.

C'est encore M^{me} DE SCUDÉRY qui nous apprend cette nouvelle dans sa lettre à BUSSY-RABUTIN en date du 8 décembre 1677 :

« La *jeune Mademoiselle* a pris aujourd'hui du quinquina, après avoir pris mille autres remèdes. M. DE RICHELIEU vient d'en être guéri. »

Il est possible, cependant, que ce quinquina ait été expédié d'Angleterre par TALBOT, qui serait venu cinq ou six mois plus tard surveiller l'emploi de son « remède », mais nous n'avons pu trouver aucune mention de cet envoi.

Parmi les personnes guéries par TALBOT, peu après son arrivée en France, nous citerons le père NOYON, qui écrit en ces termes à BUSSY-RABUTIN, le 24 octobre 1678 :

« Il est vrai que j'ai eu un peu de fièvre sur la fin du parlement, mais un medecin anglois, venu en France pour *Mademoiselle* D'ORLÉANS, m'a donné un remède qui a bientôt mis fin à mon mal. »

Des lettres de GOURVILLE et de BOURDELOT au prince DE CONDÉ, alors à Chantilly, nous apprennent qu'en mai 1679 il soigne et guérit le duc

DE CHARTRES. BOURDELOT, par exemple, écrit au prince le 23 mai :

« M. DE CHARTRES est guery de la fievre intermittente par le remede de l'Anglois. » ⁽¹⁾

Il est appelé trop tard, cependant, pour sauver le cardinal DE RETZ. La divine bavarde, M^{me} DE SÉVIGNÉ, nous raconte ce fait dans sa lettre au comte DE GUITAUT en date du 25 août 1679. Parlant de la mort du cardinal, elle ajoute :

« Dieu n'a pas voulu qu'on lui donnât du remede de l'Anglois, quoi-qu'il le demandât et que l'experience de notre bon abbé DE COURCELLES ⁽²⁾ fût tout chaud. »

En réalité, TALBOT n'a été pressenti que lorsque le cardinal était à l'agonie; il « vint et dit qu'il ne savoit point ressusciter les morts », et l'illustre malade est mort sans pouvoir profiter de son remède « chaud et vineux ».

TALBOT, PREMIER MÉDECIN DE LA REINE D'ESPAGNE.

Mais TALBOT doit bientôt abandonner sa riche clientèle. En effet, la jeune *Mademoiselle* épouse par procuration, le 31 août 1679, le roi d'Espagne, CHARLES II.

Elle quitte Fontainebleau le 20 septembre, et TALBOT l'accompagne avec le titre de premier médecin. Ce fait nous est connu par une lettre écrite de Poitiers le 2 octobre et parue dans la *Gazette de France* du 7.

Cette missive annonce que la reine d'Espagne est partie le matin même pour aller coucher à Lusignan, nouvelle étape sur le chemin de son royaume et l'auteur ajoute :

« Sur la nouvelle qu'Elle a eue que le Comte DE MONTAIGU, Lieutenant général de Guienne estoit malade à Bourdeaux, Elle lui a envoyé en poste, le Chevalier TALBOT, son premier Médecin. »

Nous ignorons tout sur la suite du voyage de notre spécialiste. Nous rappellerons cependant que la reine retrouve à la frontière le 3 novembre son personnel espagnol et que la plupart des gens qui l'ont accompagnée sont de retour à Paris avant le 10 janvier 1680 ⁽³⁾. Il est logique de supposer que TALBOT fait partie de ce petit groupe.

Nous avons pu trouver en effet des renseignements sur le chirurgien et l'apothicaire qui ont accompagné la reine jusqu'à Madrid.

C'est d'abord de BLÉGNY qui écrit dans *Le Temple d'Esculape* ⁽⁴⁾ :

« Le Chirurgien et l'Apothicaire qui avoient accompagné la Reyne d'Espagne jusqu'à Madric (*sic*), sont en chemin pour revenir. »

1. *Archives de Chantilly*. Papiers CONDÉ, P. 73, f^{os} 247 r^o et 315 v^o.

2. Nous parlerons plus loin de cette intervention de TALBOT.

3. Lettre de Bussy-RABUTIN au marquis DE TRICHATEAU.

4. *Bib. Nat.*, T¹²², t. II, p. 175.

Peu après, d'ailleurs, il dément cette nouvelle dans ce même journal⁽¹⁾ :

« On est enfin assuré que le Chirurgien et l'Apotiquaire que la *Reyne d'Espagne* a emmenez d'icy, resteront auprès de sa Majesté pour y faire les fonctions de leurs Charges. »

Dans le numéro du 8 juin 1670 des « *Nouveautez journalières concernant les sciences et les arts, qui font parties de la Medecine* »⁽²⁾, DE BLÉGNY confirme définitivement sa première information, mais, cette fois encore, il ne parle pas du médecin de la reine :

« Une lettre venuë de Madric, et, dattée du 15 du mois precedent, assure que le Chirurgien et l'Apotiquaire de la *Reyne d'Espagne*, après avoir esté longtemps incertains de leur estat, se disposent à retourner en France pour satisfaire aux Ordres de sa Majesté Catholique. »

Comme le rôle de son personnel nous semble important pendant ce long voyage du maître, nous l'étudierons ci-dessous avec quelque détail.

LES SERVITEURS DE TALBOT.

Nous avons lu plus haut que TALBOT avait pour habitude d'envoyer en même temps que son remède un domestique chargé de l'administrer.

Quand il vient lui-même en France, chargé d'une mission importante, il amène avec lui un nombreux personnel.

Nous connaissons trois de ces personnages :

1° L'interprète, ANDRÉ FAGAN⁽³⁾, dont nous parlerons en étudiant la formule du remède;

2° Un certain SCHEMIT qui a les honneurs de la correspondance de M^{me} DE SÉVIGNÉ. Elle écrit en effet en ces termes à sa fille le 29 septembre 1679 :

« L'Anglois est venu voir le bon abbé⁽⁴⁾ sur ce rhume qui nous a fait peur; il a mis dans son vin et son quinquina une certaine sorte de chose douce qui est si admirable que le bon abbé sent son rhume tout cuit, et nous ne craignons plus rien. »

Et plus loin elle ajoute : « Le chevalier TABORD est allé en Espagne, SCHEMIT est demeuré », ce qui nous fait penser que c'est ce SCHEMIT qui dirige alors le traitement de l'abbé DE COULANGES qui n'est pas encore complètement remis le 4 octobre, car ce jour-là, étant à Livry, M^{me} DE SÉVIGNÉ écrit en ces termes à sa fille :

« Le bon abbé se porte très bien ici; son Anglois lui guérit encore son rhume, en mettant je ne sais quoi dans son remède. »

3° Le troisième, PHILIPPE, est certainement le principal personnage de

1. *Ibid.*, p. 521 (avril).

2. *Bib. Nat.*, T³³, p. 24.

3. Un autre interprète est récompensé, comme nous le verrons plus loin lors de la maladie du Dauphin, mais nous n'avons pu lire son nom.

4. CHRISTOPHE DE COULANGES, abbé de Livry, oncle de M^{me} DE SÉVIGNÉ.

l'équipe. Il prend d'ailleurs en France un avancement fort rapide, puisque donné comme « valet » de TALBOT en octobre 1679, il figure comme « médecin » sur le brevet de pension que Louis XIV lui accorde onze mois plus tard.

Nous le trouvons mentionné pour la première fois dans deux documents datés d'octobre 1679.

Le 6 octobre d'abord, BOURDELOT écrit au prince DE CONDÉ pour lui annoncer la grosse nouvelle suivante ⁽¹⁾ :

« On me dit hier que le valet de l'Anglois avoit révélé son secret à M. D'AQUIN et que le Roy lui avoit donné de l'argent, un de mes amis *me doit montrer les herbes qu'il met dans sa décoction.* »

Nous pouvons être surpris de cette dernière affirmation de BOURDELOT, car, d'après DE BLÉGNY, la formule est gardée secrète par DAQUIN. Cet auteur nous apprend en effet dans ses *Nouvelles Découvertes* ⁽²⁾ que le roi « vient de nous donner encore une nouvelle marque de sa bonté, ayant fait achepter le Febrifuge du Medecin Anglois pour le rendre publique. M. le premier Medecin qui en est le dépositaire, le doit tenir secret encore quelque temps pour des raisons particulières; mais après cela, il en disposera en sorte que chacun en pourra profiter ».

Ce qui est mieux encore, ce même DE BLÉGNY affirme que la formule donnée par PHILIPPE ne correspond pas à la véritable formule de TALBOT.

Quoi qu'il en soit, cette vente du prétendu secret de TALBOT par l'un de ses serviteurs est confirmée par le *Mercurie Galant* du même mois ⁽³⁾. Le roi, est-il dit, a acheté le remède de TALBOT « et c'est un secret dont M. DAQUIN, Premier Medecin de Sa Majesté, est présentement possesseur ».

Nous savons même, grâce à M^{me} DE SÉVIGNÉ, que la formule du remède sera prochainement publiée.

Elle écrit en effet à sa fille le 1^{er} novembre 1679 :

« Je parlerai à M. DU CHESNE de votre petit médecin, et nous lui ferons tuer quelques malades dans notre quartier pour voir un peu comment il s'y prend : ce seroit dommage qu'il n'usât pas du privilège qu'il a de tuer impunément. Ce n'est pas que la saison ne soit contraire aux médecins. *Le remède de l'Anglois, qui sera bientôt public, les rend fort méprisables avec leurs saignées et leurs médecines.* »

Et nous sommes certain que le « valet » qui donne la formule est PHILIPPE et non SCHEMIT ou tout autre, car le *Mercurie Galant* d'octobre 1680 nous apprend qu'il a donné ce secret à DAQUIN « il y a plus d'un an » ⁽⁴⁾.

Nous avons eu d'ailleurs la bonne fortune de retrouver le brevet de pension qui lui a été accordé en échange de cette divulgation et en

1. *Archives de Chantilly*. Papiers CONDÉ, P. 76, f^o 21.

2. *Bib. Nat.* T³2, t. I, 1679.

3. T. I, p. 264.

4. P. 271.

récompense de son abjuration du protestantisme. Voici le texte de ce brevet (1) :

« Aujourd'hui, 9^e jour du mois de septembre 1680, Le Roy estant à Versailles Voulant gratifier et traiter favorablement M. PHILIPPE DE LA VERDURE, médecin anglais de nation. en considération de l'abjuration qu'il a fait de l'hérésie et des services qu'il a rendus au public, par les remèdes spécifiques qu'il a pour les fièvres, Sa Majesté lui a accordé et fait don de la somme de 1.200 livres de pension annuelle en estre payé sa vie durant par les gardes de son Trésor royal... a la charge par led. PHILIPPE de donner au public led. remède pour les fièvres, et de ne prendre pour les fièvres intermitantes que la somme de trente trois livres (2) et pour les fièvres continues ce que les malades voudront donner au dessus de lad. somme de trente-trois livres... »

Pendant l'absence de TALBOT les essais de médication ne se ralentissent pas (3). Nous n'en citerons qu'un exemple relevé dans les lettres de M^{me} DE SÉVIGNÉ.

Dans sa lettre du 29 novembre, elle parle de la guérison du maréchal DE BELLEFONDS :

« Je vous assure que les medecins sont fort décriés et fort méprisés ici : hormis les trois ou quatre que vous connaissez et qui conseillent l'Anglois, les autres sont en horreur. Cet Anglois vient de tirer de la mort le maréchal DE BELLEFONDS. »

LE RETOUR DE TALBOT A PARIS.

C'est encore M^{me} DE SÉVIGNÉ qui nous documente sur l'emploi du remède anglais après le retour de TALBOT.

Le 17 mars 1680, elle annonce à sa fille la mort de M. DE LA ROCHEFOUCAULD décédé dans la nuit du 15 au 16 de la goutte, malgré l'absorption du médicament à la mode :

« Hier samedi le remède de l'Anglois avait fait des merveilles, toutes les espérances de vendredi que je vous écrivois étaient augmentées; on chantoit victoie... »

Le 29 septembre, elle lui fait part de la guérison du CHEVALIER (4), de MONSIEUR D'ÉVREUX et du duc DE LESDIGUÈRES :

« La fièvre du CHEVALIER n'a-t-elle pas été la plus désobligeante du monde? J'ai senti le chagrin que vous en auriez. Il m'écrit qu'il sera bientôt en état de partir, et qu'il a été guéri et MONSIEUR D'ÉVREUX aussi

1. *Archives Nationales*, 0^e24, f^o 233.

2. Il affiche cependant qu'il ne prendra que 3 louis d'or soit 30 livres pour chaque malade. DE BLEUZY. *Bib. Nat.*, Te^e21, p. 67.

3. Le 10 novembre 1679, aussi, BOURDELOR annonce au prince DE CONDÉ que les « Anglois » lui ont promis l'édition anglaise de leur ouvrage sur les fièvres et qu'il le fera traduire. *Archives de Chantilly*, Papiers CONDÉ, P. 76, 132-r^o.

4. DE GRIGNAN.

par notre Anglois; son remède a fait des merveilles cette année; M. DE LESDIGUÈRES en a été guéri comme par miracle et mille autres. »

Nouvelle allusion aux succès de TALBOT⁽¹⁾ dans sa lettre du 1^{er} octobre :

« J'ai bien senti, ma chère fille, le chagrin et le dérangement que vous feroit la maladie du chevalier; je savois plus tôt que vous que sa fièvre diminuoit, et que l'Anglois le guérissoit comme il a guéri tous ceux qui se sont adressés à lui : voici une grande année pour sa réputation. »

Mais bientôt, elle va entretenir sa chère correspondante du traitement d'un malade de choix, le Dauphin, que TALBOT soigne au début de novembre 1680.

Elle écrit le 8 :

« L'Anglois a promis au Roi, sur sa tête, et si positivement, de guérir Monseigneur dans quatre jours, et de la fièvre, et du dévoiement, que s'il n'y réussit, je crois qu'on le jettera par les fenêtres... »

La fureur de DAQUIN⁽²⁾ est à son paroxysme d'autant plus que le roi a fait composer ce remède par TALBOT « devant lui ». Aussi « on ne parle à la cour que de cela ».

Le succès de TALBOT est rapide et, le 14 novembre, M^{me} DE SCUDÉRY annonce la bonne nouvelle à BUSSY-RABUTIN :

« Toute la maison royale est guérie par le médecin anglois; les autres médecins sont enragés contre lui : il a eu du roi deux mille francs de pension et deux mille pistoles une fois payées. Il s'appelle TALBOT... »

En réalité, nous relevons, dans les documents officiels et officieux que nous avons pu retrouver, mention de deux séries de récompenses, les unes concernant la guérison du Dauphin, l'autre concernant celle de la Dauphine qui est soignée par TALBOT à cette même époque.

Pour les soins donnés au Dauphin, TALBOT reçoit une gratification de 22.000 livres et l'interprète⁽³⁾ une gratification de 3.300 livres :

« Au S^r chevalier TALBOT anglois la somme de 22.000 livres par gratification du Remède Febrifuge qu'il a donné à Monseigneur le Dauphin, suivant l'ordonnance de Sa M^{te} du douziesme novembre 1680 »⁽⁴⁾.

Pour les soins donnés à la Dauphine et pour avoir donné son remède au roi « sans condition », il est récompensé plus royalement encore puisqu'il reçoit 2.000 louis soit 20.000 livres de gratification, 300 louis soit 3.000 livres pour son séjour de trois jours à Versailles, une pension de 2.000 livres⁽⁵⁾ et un brevet de naturalisation.

1. Il est parlé du traitement du prince DE CONDÉ dans le *Mercur Galant* d'octobre 1680.

2. Il savait en effet traiter lui aussi par le quinquina de même que FAGOR, premier médecin de la reine et LE BEL, premier médecin de Madame. *Mercur Galant*, octobre 1680, p. 272.

3. Nom illisible, SCULLO, peut-être.

4. *Bib. Nat. Manuscrits. Mélange COLBERT* 305.

5. *Ibid.* Manuscrit français 22666 f^o 99 et *Mercur Galant*, octobre 1680.

Nous reproduisons ci-dessous le texte de ce brevet de pension ⁽¹⁾ :

« Aujourd'huy treize^e jour du mois de novembre 1680 Le Roy estant à Versailles, voulant gratifier et traiter favorablement le S^r Chlr TALBOR en consideration des services qu'il a rendus à l'occasion de la maladie de Madame la Dauphine, Sa Majesté luy a accordé et fait don de la somme de 2.000 livres de pension annuelle pour en estre payé sa vie durant, sur ses simples quittances par les gardes du Trésor Royal... etc.

Signé LOUIS.

COLBERT. »

Voici, d'autre part, le passage essentiel du brevet de naturalisation qui lui est également accordé en novembre 1680 ⁽²⁾ :

« NATURALITÉ POUR LE S^r TALBOR.

... Notre cher et bien aimé ROBERT TALBOR, chevalier, docteur en médecine de la faculté de Cambridge en Angleterre natif dud. lieu de Cambridge faisant profession de la R. C. A. et R. nous a très humblement remontré qu'estant venu en nostre Royaume depuis quelques années, Il auroit esté assez heureux pour procurer la guérison des fièvres par ses remedes à nostre très cher et très aimée fille la dauphine et à un nombre considerable de personnes... »

Les poètes, eux aussi, chantent le célèbre guérisseur.

C'est le comte DE GRAMMONT, qui, dit M^{me} DE SÉVIGNÉ, excite un peu plus encore ce bon DAQUIN en lui déclamant sous le nez ces vers :

« TALBOT est vainqueur du trépas
DAQUIN ne lui résiste pas
La Dauphine en convalescente;
Que chacune chante.

.

C'est aussi de BONNECAMP, l'auteur des vers que nous reproduisons ci-dessous ⁽³⁾, qui en termes pompeux oppose les mérites de TALBOT, médecin, au crime de TALBOT le grand adversaire de JEANNE D'ARC :

Autrefois un TALBOT, ennemi de la France,
La mit presque aux abois par un fer inhumain,
Un TALBOT aujourd'hui, le gobelet en main,
Par des coups plus heureux en sauve l'espérance.
Malheur à TALBOT l'assassin!
Vive TALBOT le médecin.

1. Archives Nationales, O²4 f^o 296.

2. Archives Nationales. O²4 f^o 295.

3. *Anecdotes de la Médecine*. Amsterdam, Paris. Bib. Nat., T^{II} 167.

« Tout le monde retombe après avoir pris du remède anglois : il commence à être fort décrié ⁽¹⁾. »

Aussi TALBOT est moins réclamé par les malades et PHILIPPE le remplace auprès du comte DE CRESSEY :

« PHILIPPE qui n'est pas le maistre comme lon sait vint donc, et après avoir examiné le malade dit que son resmede estoit très propre ⁽²⁾. »

Le malade meurt d'ailleurs peu après, d'où nouvel échec pour la méthode.

TALBOT, découragé et riche, se décide alors à quitter Paris. Nous connaissons la date approximative de ce départ par une lettre écrite le 13 septembre 1681 par DE GOURVILLE au prince DE CONDÉ ⁽³⁾.

TALBOT, écrit-il, vient de quitter Paris avec « ses gens ». Ils ont vendu leurs meubles et il ne reste d'autres ressources aux malades que celle de s'adresser à PHILIPPE qui vendra le remède à l'avenir.

Mais TALBOT ne profitera pas de la petite fortune amassée en France. Il meurt à la fin de 1681, peu après son retour en Angleterre, à l'âge de quarante ans environ.

Il est enterré à Cambridge dans l'église de la Trinité où une inscription le nomme : *Februm malleus* ⁽⁴⁾ et « rappelle ses titres de médecin de CHARLES II, de LOUIS XIV ⁽⁵⁾ et du Dauphin ⁽⁶⁾ de France ».

Et c'est un hommage tardif que lui tresse notre grand LA FONTAINE dans son *Poème du Quinquina* paru en 1682 :

TALBOR, on te doit un buste !
 Dans Paris, par tous les endroits,
 Les peuples, tout d'une voix,
 Disent que rien n'est plus juste,
 Puisque les médecins par toi sont aux abois.

 TALBOR sera mon médecin,
 Puisqu'il veut qu'on boive du vin.
 Peste soit de ces ânes,
 Qui nous font crever à la fin,
 Boursoufflés de tisanes !

Il restera comme le grand vulgarisateur du quinquina. Certes, ce médicament était employé de temps à autre surtout dans le traitement des intermittentes avant son arrivée en France, mais avec des résultats irréguliers.

Les médecins « ignoroient la manière de le donner à plusieurs reprises

1. Lettre du marquis DE BUSSY à BUSSY (6 février 1681).

2. *Bib. Nat. Man. fr.* 47051, f° 268 (20 mars 1681).

3. *Archives de Chantilly*. Papiers CONDÉ, P. 82, f° 109.

4. Littéralement « le marteau des fièvres ».

5. Nous n'avons trouvé aucune preuve officielle de ces titres.

et de le joindre avec les alimens, alternativement de deux heures en deux heures, que le sieur TALBOT a heureusement découverte, ce qui rend l'usage du kinkina, et plus sûr pour la guérison des fièvres, et plus avantageux pour la conservation des forces des malades (*) ».

Avant TALBOT, également, on donnait le quinquina en nature, ce qui rebutait les malades. Son « Remède » a permis un usage plus fréquent du fébrifuge; il a donné à son emploi une impulsion du même genre que celle qui résultera plus tard de l'immortelle découverte de la quinine par PELLETIER et CAVENTOU.

Il nous reste, pour terminer, à raconter dans quelles conditions DE BLÉGNY a publié la véritable formule de TALBOT.

DE BLÉGNY ET LA FORMULE DU REMÈDE ANGLAIS.

Nous avons vu que le premier médecin du roi DAQUIN reçoit de deux directions différentes des renseignements précis sur la formule du *remède anglais*.

D'une part, PHILIPPE lui communique la prétendue formule de TALBOT en 1679. Celui-ci, d'autre part, lui donne ensuite sa formule sans conditions.

Nous savons cependant qu'après la divulgation de PHILIPPE la formule continue à rester secrète.

Aussi, après comme avant, de nombreux chercheurs s'efforcent de reconstituer le remède de TALBOT.

Parmi eux DE BLÉGNY montre un acharnement particulier. Il parle d'abord dans ses *Nouvelles découvertes sur toutes les parties de la Médecine* (1) des constatations faites par les médecins (2) :

« ... Je dois vous dire que depuis qu'on a mis icy en vogue le Fébrifuge du Médecin Anglois, nos plus habiles Médecins prétendent avoir reconnu par sa couleur, par son goust et par ses effets, que sa base est le *Quinquina*. »

Mais tous ont reconnu que ce quinquina faisait l'objet d'une préparation particulière donnée d'après une technique également tout à fait spéciale.

Lui-même propose une formule qui comporte, en plus du quinquina, des semences d'ortie, des fleurs de petite centaurée, du sel d'absinthe, etc.

Il donne également une formule qui lui a été envoyée de Londres comme étant celle de TALBOT et comporte de l'écorce de frêne en plus du quinquina.

1. *Les admirables qualitez du Kinkina...*, Paris, 1689. Fac. Pharm. 19687.

2. Par N. D. B. « Chirurgien du Roy ». Paris, 1679, *Bibl. Nat.*, T³2, t. 1.

3. P. 3 (janvier 1679).

L'année d'après, dans *le Temple d'Esculape* (¹), DE BLÉGNY confirme ses données précédentes et ajoute de plus que TALBOT doit mettre dans son « Remède » un « puissant fixatif », l'opium, ce qui d'après lui explique certains succès du médecin anglais.

En cette même année 1680, DE BLÉGNY parle encore de ses tentatives dans *La Découverte de l'admirable remède anglois* pour la guérison des fièvres (²).

En premier lieu, en septembre 1680, il s'empare de paquets fournis par TALBOT au sieur GAILLAN, dit VIOLETTE, valet de chambre du prince d'OSNABRUCH. En possession de ces paquets, il fait une préparation qu'il reconnaît identique à celle de TALBOT.

Il est aidé aussi dans son espionnage par une erreur et par les divulgations d'ANDRÉ FAGAN « interprète et confident du médecin anglois ».

Il cherche à persuader ses lecteurs qu'il est en possession de la véritable formule et annonce qu'il vend le remède préparé suivant ses indications à son domicile « au milieu de la rue Guenegaud ».

Il affirme de plus que TALBOT ne lui en veut pas pour cette spoliation et prétend avoir été bien reçu par lui quand il lui a rendu visite en compagnie de ROSTAGNY, médecin ordinaire de M^{me} DE GUISE.

Cependant TALBOT se défend contre les imitateurs en raréfiant le quinquina sur le marché de Paris. C'est encore à DE BLÉGNY que nous empruntons le récit de cette lutte du médecin anglois contre les contrefacteurs :

« Le sieur TALBOT, voyant qu'on préparoit les Fébrifuges fort approchant du sien, et craignant qu'à la fin quelqu'un ne le découvrist, prit résolution de faire enlever tout ce qu'il pourroit trouver de Quinquina à Paris, et dans les autres principales Villes de France, et mesme en Angleterre. Comme l'exécution de ce dessein fit quelque bruit, plusieurs Médecins, Chirurgiens, et Apothicaires crurent devoir faire leurs diligences pour s'en fournir, et quelques-uns, pour n'estre pas en demeure sur cette précaution, en tirèrent de Rouën et de Bordeaux une assez bonne quantité; de façon que les sieurs ANDRY et VILAIN, qui sont les deux plus fameux droguistes de Paris, ayant vendu tout ce qu'ils en avaient sur le pied d'environ deux cents francs la livre, et n'en pouvant plus tirer d'aucun endroit, il se passa plus de quinze jours sans qu'on en pût trouver ny chez eux, ny chez aucun de nos autres droguistes; à la fin néanmoins, il en arrivera icy quelque petite quantité; mais il s'en falut peu qu'elle ne se vendit sur le pied de cent écus la livre; depuis ce temps, nos Marchands en ayant tiré beaucoup d'Espagne et de Portugal, et le remède Anglois ayant perdu les avantages de la mode, nous avons vu diminuer de jour en jour le prix de cette drogue, au point qu'elle ne se

1. Paris 1680. *Bib. Nat.* T^{ms} 2, t. II, p. 239.

2. *Bib. Nat.* Te^{ms} 21. Paris 1680. Il aurait posé 8.000 affiches pour faire connaître ce livre.

vend plus maintenant à Paris que cinquante ou soixante francs la livre; et je ne doute pas que dans peu, quelque flotte arrivée des Indes ne le vende encore à beaucoup meilleur marché. »

Tout le monde n'approuve pas cependant la conduite de DE BLÉGNY, et peu après paraît une brochure intitulée : « *Decouverte sans decouverte ou Entretiens sur un livre intitulé : La nouvelle decouverte du Remede Anglois* » (1).

On peut y lire notamment le passage suivant :

« Ce gentilhomme Anglois qui lui donne le secret parce qu'il lui a obligation, ces bouteilles tombées entre ses mains par hasard et qu'il confronte avec les siennes, le résidu des unes et des autres, après les évaporations, trouvé semblable en couleur, odeur, saveur et consistance : Tout cela piperie pour inviter le peuple à en aller quérir chez lui sous pretexte du bon marché. »

D'autres chercheurs s'attaquent d'ailleurs à la formule de TALBOT et le *Mercurie Galant* d'octobre 1680 nous apprend que « deux fameux apothicaires » de Paris croient posséder le remède et ont guéri plusieurs personnes (2).

Mais, en 1681, DE BLÉGNY va enfin parvenir à ses fins. Dans *La connaissance certaine et la prompte et facile guérison des fièvres par le moyen du Remède Anglois et de plusieurs autres Febrifuges excellents* (3) il avoue d'ailleurs cyniquement qu'il a fait... « humainement tout.... pour le découvrir ».

Dès juillet 1681 DE BLÉGNY est déjà en possession de la formule de TALBOT qui lui a été remise par DAQUIN peu de temps certainement après le départ de TALBOT pour l'Angleterre, « pour en déduire la nature et les propriétés, pour en justifier la bonté, pour en prescrire le bon usage ».

DE BLÉGNY avait été chargé quelques années auparavant par le premier médecin du roi de recueillir et publier les nouvelles formules (4), ce qui explique qu'il a mission de publier celle de TALBOT.

Il annonce la publication du remède anglais dans son *Journal des nouvelles découvertes de juillet 1681* (5) :

« L'auteur reimprime son Livre de la Découverte du remède Anglois, avec correction et augmentation, on y trouvera la description de ce remede sans aucun déguisement. »

La mise au point est retardée par la santé de DE BLÉGNY qui laisse à désirer.

1. Bib. Nat., Man. fr. 21738.

2. P. 8.

3. Paris 1681. Fac. Pharm. 32601.

4. Il publiera en 1688 de nombreuses formules sous le nom de *Secrets concernant la Beauté et la Santé...*

5. Bib. Nat. T³ t. III, p. 336.

Son livre paraît en janvier 1682 sous le titre de (*) :

« *Le Remède anglois pour la guérison des fièvres, publié par ordre du Roy, avec les observations de Monsieur le premier médecin de sa Majesté, sur la composition et l'usage de ce remède*, par NICOLAS DE BLÉGNY, chirurgien ordinaire du corps de Monsieur, et directeur de l'Académie des Nouvelles découvertes de Médecine, Paris 1682, in-12 ».

Le Remède comportait une première infusion dont nous donnons ci-dessous la formule :

« Ayez une livre de bonne écorce de quinquina subtilement pulvérisée et tamisée, arrosez-la alternativement durant un jour ou deux avec la Décoction d'anis et le suc de persil; mettez alors cette poudre dans une cruche de grais tenant environ quinze pintes. Versez par dessus peu à peu et en agitant la matière autant de bon vin rouge qu'il en faudra pour remplir le vaisseau, et l'ayant ensuite bien bouché, laissez infuser votre mélange durant huit jours sans l'approcher du feu, observant de le remuer deux ou trois fois le jour avec un bâton propre à bien agiter le fond. Après quoi ayant coulé votre liqueur par une double étamine bien serrée, vous le mettrez dans des bouteilles de verre qui étant exactement bouchées et mises dans un lieu sec et point trop aéré, la conservera dans sa pleine vertu deux ou trois mois et même davantage. »

Cette *première infusion*, véritable vin de quinquina aromatique, avait pour but d'arrêter la fièvre. Mais TALBOT avait imaginé plusieurs autres remèdes destinés à compléter ou continuer cette action.

C'étaient en premier lieu, une *deuxième* et une *troisième infusion*, préparées avec le résidu de la macération précédente additionné d'une 1/2 livre de poudre de quinquina non épuisée. Ces deux infusions peu chargées en principes actifs servaient au traitement des malades après arrêt de la fièvre.

L'*essence* ou *teinture* constituait au contraire une préparation active destinée à renforcer l'action de la *première infusion*, en cas d'insuccès. C'était une teinture préparée en exposant aux rayons solaires de la poudre de quinquina, imprégnée d'esprit de vin, avec quatre fois son volume de ce même esprit de vin.

Quant à l'*opiat* c'était le moyen préconisé par TALBOT pour donner le quinquina « en substance » quand les remèdes précédents se révélaient insuffisants. On le préparait en additionnant la poudre de sirop de limons ou de sirop de coing si cet opiat était destiné à une femme enceinte.

De plus TALBOT était expert dans l'art de déguiser le principe actif employé et nous ne pouvons résister au plaisir de citer le passage suivant extrait des :

1. *Faculté de Pharmacie de Paris* 33764. Il sera publié en Angleterre sous le nom de : « *The English Remedy : or Talbort's Wonderful secret for curing of Agues and Fevers* » (Londres 1682).

« *Remarques tirées des Mémoires de Monsieur le Premier Médecin du Roy, touchant la pratique du sieur TALBOT, dans la préparation et dans la distribution de son Remède* » (*).

Voici ce texte :

« Le plus grand secret de la plupart des Empirics ne consiste que dans le déguisement des Drogues qu'ils mettent en usage; car comme ce sont toujours celles mêmes dont les Médecins connoissent la nature et les propriétés, ils ne pourroient les faire passer pour des Remèdes secrets, s'ils n'affectoient de leur donner un air de nouveauté; c'est ainsi qu'en a usé le sieur TALBOT dans la préparation du quinquina, soit pour faire croire que la vertu de son Febrifuge ne dépendoit pas de son écorce soit pour faire comprendre qu'il la connoissoit beaucoup mieux que ceux qui s'en estoient servis avant luy. »

Parmi les adjuvants qu'il employait, nous citerons : le suc de limons, le suc de racine de fenouil, les sucs de feuilles d'ache et de persil, les sucs de plantain et de laitue, etc.

Cette polypharmacie a permis à TALBOT d'imposer son nom dans les sphères médicales françaises.

Nous rappellerons pour terminer qu'à la même époque l'un de ses plus glorieux ancêtres connaît en Angleterre une vogue similaire dans le traitement des mêmes affections.

Persécuté en France parce que protestant, MOÏSE CHARAS est en effet appelé en Angleterre par le roi CHARLES II.

Il part en 1679 et non en 1680 comme l'indique CONDORCET (*). Le 21 juin 1679, en effet, BOURDELOT (2) fait savoir au prince DE CONDÉ que CHARAS, apothicaire faubourg Saint-Germain, a été appelé en Angleterre pour guérir une fièvre...

« intermittente d'une personne de qualité, cependant l'anglois febrifuge est la, cela fait bien voir la bizarrerie de l'estime que l'on a pour les medecins, leur vogue à son croissant et son decours. »

En janvier 1681, DE BLÉGNY manifeste le même étonnement dans son « *Journal des nouvelles découvertes* » (*).

« On mande d'Angleterre que M. CHARAS, Auteur de la Pharmacopée Royale, fait autant de bruit à Londres sur le fait des febrifuges, que le Médecin Anglois en fait icy. »

Et ceci nous montre que notre siècle n'a pas inventé l'échange des personnalités scientifiques.

M. BOUVET,

Vice-Président de la Société d'Histoire
de la Pharmacie.

1. *Le Remède anglois*. ...

2. Voir Docteur DORVEAUX, *Bulletin de la Société d'Histoire de la Pharmacie*, 65, p. 336, note 18.

3. *Archives de Chantilly*, P. 74, f° 301, v°.

4. *Loc. cit.* p. 44.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.). **Le poison des amanites mortelles.** 1 vol., 182 pages, avec 24 planches hors texte, dont 4 en couleurs. Prix : 60 fr. MASSON, édit., Paris 1933. — Les poisons des champignons sont toujours à l'ordre du jour. Malgré les efforts incessants de vulgarisation, les amanites continuent à faire chaque année un nombre important de victimes. Tout ouvrage tendant à diffuser nos connaissances relatives à leur toxicité doit donc être salué avec sympathie et recommandé à l'attention du public.

M. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, qui s'est spécialisé dans l'étude des poisons phalloïdiens et dans la réalisation d'un sérum curatif, était tout indiqué pour écrire cette page de la toxicologie fongique et il l'a fait d'une façon magistrale.

L'ouvrage débute par un historique des travaux concernant les empoisonnements par les champignons et par une description botanique complète des trois espèces mortelles d'amanites : *Amanita phalloides*, *A. verna* et *A. virosa* et de leurs diverses formes.

Les chapitres suivants sont consacrés à l'étude chimique de ces espèces et à la nature des poisons phalloïdiens : hémolysine et amanita-toxine; à l'exposé des recherches personnelles de l'auteur sur l'action physiologique des extraits d'amanites; à l'étude clinique du syndrome phalloïdien et à la description des lésions déterminées par le poison.

Le côté médico-légal de la question fait l'objet de descriptions détaillées : la recherche des espèces toxiques dans les vomissements ou les déjections des malades ou dans les restes des repas obligent à caractériser au microscope les spores et les parcelles des tissus des champignons. Des descriptions de ces organes empruntées aux systématiciens les plus compétents et des figures soigneusement dessinées permettent de se livrer aisément à cette délicate détermination, aussi bien dans le cas de champignons crus qu'après cuisson.

Sont ensuite étudiés les traitements des intoxications : traitement symptomatique, traitement spécifique par le sérum de chevaux immunisés suivant la technique mise au point par l'auteur, traitement organothérapique selon la méthode LIMOUSIN (estomac et cerveau de lapin).

Enfin un chapitre est consacré à la prophylaxie et reproduit les statistiques les plus véridiques concernant les empoisonnements fongiques; celles relatives aux ventes officiellement contrôlées; l'état de la campagne prophylactique par l'image, les excursions, les expositions et l'enseignement; les règlements concernant la vente des champignons sauvages en France et à l'étranger.

Le volume se termine par un index bibliographique étendu et par la liste des articles concernant les amanites parus dans le *Bulletin de la Société mycologique de France*.

On doit une mention spéciale à l'illustration, particulièrement soignée et qui comprend notamment 4 superbes planches en couleur, d'une exactitude parfaite, représentant les trois amanites mortelles et leurs principales variétés.

L. LUTZ.

MEUNIER (ANDRÉ). **Contribution à l'étude des glucides dans quelques espèces indigènes du genre « Lathyrus » (Papilionacées).** Thèse Doct. ès Sc., 312 pages (4 figures), Nancy, 1933. — S'il était encore nécessaire de démontrer l'importance et la fécondité des méthodes biochimiques appliquées à l'étude des hétérosides et des holosides dans les végétaux, la thèse de A. MEUNIER pourrait en donner une confirmation éclatante.

Rendant un service signalé à tous ceux que la question intéresse, l'auteur débute par une monographie très complète de ces méthodes et de leurs diverses techniques, réunissant les innombrables travaux qui s'y rapportent et qui se trouvent épars dans les publications les plus diverses, décrivant en détail la préparation des glucidases nécessaires à la mise en œuvre de ces méthodes, montrant comment doivent s'interpréter les résultats que permettent d'obtenir l'invertine, l'émulsine, la rhamnodiastase et la poudre de pancréas, donnant la classification actuelle des holosides et hétérosides, dont il cite tous les termes connus à ce jour. Puis, entrant dans le vif du sujet, il applique les procédés biochimiques à la recherche et au dosage des glucides dans quelques espèces indigènes du genre *Lathyrus*. Après avoir démontré dans les racines de la gesse tubéreuse (*Lathyrus tuberosus* L.) la présence de glucose, maltose, saccharose et asparagine, dans les graines la présence de stachyose, et prospecté par ces essais biochimiques diverses espèces de gesses, il s'arrête au *Lathyrus niger* BERNA. ou gesse noire (*Orobis niger* L.) et y découvre deux corps bien inattendus : de l'acide glycyrrhizique, puis à la dose de 18 gr. par kilogramme, un hétéroside, l'*arbutoside*, dont il étudie les variations suivant les divers modes de dessiccation et de conservation de la plante. Reprenant le problème de la modification biologique et de la migration de l'*arbutoside*, l'auteur signale les diverses hypothèses émises sur le rôle des hétérosides dans la plante, et il admet que l'*arbutoside* de la gesse noire constitue, après hydrolyse et dans certaines circonstances, une source de glucose utilisée par les tissus.

Ce travail, aussi intéressant que consciencieux, tout à la fois didactique et expérimental, se termine par un index de près de quatre cents références qui constitue une excellente bibliographie de la question des glucides et des méthodes biochimiques permettant l'étude de ces substances dans les végétaux.

P. BOURCET.

PARTURIER (G.) et BLAQUE (G.). **Précis de phytothérapie hépatobiliaire**, 1 vol. petit in-8°, 247 pages. Prix : 20 fr., Vigor frères, éditeurs, Paris, 1935. — Ce petit livre n'est autre chose que le résumé de la série des *Conférences de clinique thérapeutique* faites par l'auteur, professeur d'hépatologie à la Faculté libre de Lille et dans les hôpitaux de Paris, comme aussi dans sa clientèle de Vichy.

« Il s'est attaché, dit dans sa préface le Dr ABRAMI, à exposer simplement, avec le maximum de clarté désirable, les ressources qu'offre au médecin aux prises avec une maladie du foie la connaissance des vertus thérapeutiques des plantes. »

Il m'est naturellement très agréable de signaler ce livre à nos lecteurs, car il montre que la *phytothérapie*, rénovée par les acquisitions scientifiques dont bénéficie la pharmacie, entre dans une voie qui doit être féconde.

D'ailleurs, le vœu de la *Fédération internationale pour le développement de la Production, de l'Utilisation et du Commerce des Plantes médicinales, aromatiques et similaires* s'ajoutant à d'autres efforts, attire l'attention mondiale sur les vertus des plantes, dont la préparation n'est pas toujours simple

comme les « remèdes de bonne femme » : la *scille*, l'*ephedra*, la *ballotte*, l'*artichaut*, l'*aubépine*, le *kinkéliba*, etc.

C'est pourquoi cet ouvrage, écrit par un médecin dont la valeur n'est pas discutée, et bien que réservé à une série spéciale d'affections, ne peut manquer de porter ses fruits pour le plus grand soulagement du malade.

Les formules données, mises sur pied avec le concours de M. G. BLAQUE, docteur en pharmacie, permettront aux médecins de prescrire en toute connaissance de cause.

EM. PERROT.

VAN DER WIELEN (P.). *Leerboek der Recepteer-Kunde* (*Traité de Pharmacie pratique* de SCHRÖDER), 8^e édition. Un vol. in-8° relié toile, de xi-753 pages, avec 154 figures. Prix : 12 florins 90. Groningue-La Haye-Batavia, J.-B. WOLTERS, édit., 1933. — A quatre années d'intervalle, cette huitième édition, œuvre de mon éminent collègue VAN DER WIELEN, succède à la précédente. Elle comprend une vingtaine de pages en plus, ainsi que quelques nouvelles figures.

S'adressant tout d'abord au débutant, l'auteur décrit la manière de lire et de détailler une prescription magistrale; des chapitres spéciaux sont consacrés aux poids et mesures, aux gouttes, au flaconnage (formes différentes pour l'usage externe). Les opérations et formes pharmaceutiques sont décrites ensuite : filtration, macération, infusion, décoction, gelées, petit-lait, teintures, extraits, mucilages, mixtures, émulsions, sirops, pommades, pâtes, savons, emplâtres, poudres, pilules, cachets, capsules, comprimés, suppositoires, etc., le tout accompagné d'exemples et de figures judicieusement choisis. Le dernier chapitre (plus de 90 pages) est consacré à la stérilisation et aux ampoules; parmi les appareils et dispositifs récents est signalé celui du professeur agrégé BACH, décrit en 1933 dans ce *Bulletin*.

Des annexes importantes donnent la liste des drogues fournies par les colonies hollandaises, les médicaments faisant l'objet de conventions internationales, la table de correspondance des noms latins avec les noms hollandais, et celle des noms hollandais et des noms latins, enfin l'alcoométrie et la posologie.

Comme on le voit, cet ouvrage éminemment pratique et bien ordonné est toujours accueilli avec une grande faveur par les pharmaciens néerlandais et leurs collaborateurs. Nous adressons à l'auteur nos bien cordiales félicitations.

EM. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique. — Toxicologie.

Études de diverses méthodes pour la séparation en groupes d'éléments connus. Une nouvelle méthode pour la séparation du zinc, du cobalt, du nickel, du fer en présence d'aluminium, de chrome et de manganèse. SWIFT (E. H.), BARTON (R. C.) et BACKUS (H. S.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, **54**, p. 4161-4172. — Le groupe Zn — Co — Ni — Fe peut être séparé du groupe Al — Cr — Mn par précipitation à l'aide de l'hydrogène sulfuré dans une solution contenant un excès de bicarbonate de sodium et assez d'oxalate pour prévenir la précipitation de l'aluminium ou du chrome. Qualitativement, on peut reconnaître 1 milligr. d'élément du premier groupe dans plus de 500 milligr. d'éléments

du deuxième groupe; les sulfures obtenus dans ces conditions sont facilement séparables.

R. C.

Dosage du fluor par précipitation à l'état de fluorure de triphénylétain. ALLEN (N.) et FURMAN (N. H.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, **54**, p. 4625-4631. — Les dosages gravimétriques du fluor sont assez délicats; les auteurs utilisent l'observation faite par KRAUSE et BECKER (*Ber.*, 1920, **53**, p. 183), de l'insolubilité du fluorure de triphénylétain $\text{FSn}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$. Le réactif, préparé en partant du tétraphénylétain, est une solution alcoolique de chlorure de triphénylétain. Le précipité est cristallin, facile à laver, stable; on le sèche à 40°; le poids de substance recueilli représente vingt fois environ le poids de fluor précipité. La présence de chlorures, bromures, iodures, nitrates, sulfates en quantité modérée n'est pas gênante; la silice et l'acide phosphorique doivent être éliminés au préalable.

R. C.

Perfectionnements techniques de la méthode microcolorimétrique de dosage de l'iode dans le sang. TURNER (R. G.) et WEEKS (M. Z.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 254-258. — Le dosage de traces d'iode est toujours délicat; les auteurs étudient la purification ou le degré de pureté de quelques réactifs: alcool, carbonate de potassium, acide sulfurique.

R. C.

Une microméthode rapide pour la détermination des chlorures dans divers liquides. FAIRHALL (L. T.) et HEIM (J. W.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 968-970. — Cette méthode permet de doser une fraction de milligramme de chlore dans 0,4 cm³ de liquide avec une précision de 2 % environ. Les protéines sont éliminées par action de l'acide tungstique et centrifugation; on ajoute un excès de nitrate d'argent titré, en solution nitrique et centrifuge à nouveau; l'excès d'argent est déterminé à l'aide d'une solution titrée d'iodure de potassium en présence de nitrite et de citrate de sodium et d'empois d'amidon.

R. C.

L'acide diphenylaminosulfonique comme réactif pour le dosage colorimétrique des nitrates. KOLTHOFF (I. M.) et NOPONEN (G. E.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1448-1452. — Ce réactif présente quelques avantages sur la diphenylamine ou la diphenylbenzidine; il permet de doser colorimétriquement 0 milligr. 1 à 5 milligr. de nitrate par litre de solution avec une approximation de 5 %; les nitrites qui réagissent également sont détruits par ébullition avec du chlorure d'ammonium; l'urée ne peut être employée dans le même but, car l'excès d'urée trouble fortement le développement de la coloration.

R. C.

Le dosage volumétrique des nitrates avec le sulfate ferreux comme agent réducteur. KOLTHOFF (I. M.), SANDELL (E. B.) et MOSKOVITZ (B.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1454-1460. — La seule méthode convenable pour le dosage volumétrique des nitrates est la réduction en ammoniac, suivie d'une distillation et d'un titrage. Les réductions en milieu acide donnent des résultats moins satisfaisants. Les auteurs ont repris la méthode au sulfate ferreux, imaginée par GOSSART et par PELOUZE en 1847 et modifiée par divers chercheurs; ils proposent une technique utilisant le sulfate ferreux en milieu fortement chlorhydrique, avec l'acide molybdique comme catalyseur. 0 gr. 1 à 0 gr. 2 de nitrate sont introduits dans une fiole conique de 250 cm³; on y ajoute 25 à 50 cm³ de sulfate ferreux 0,18 N (il en faut un excès de 50 % environ), 70 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N, puis 3 à

5 gr. de bicarbonate de sodium en poudre pour chasser l'air du flacon; on ferme aussitôt avec un bouchon portant une ampoule à brome et un tube adducteur qui se rend dans une suspension de 50 gr. de bicarbonate de sodium dans 100 cm³ d'eau; l'ampoule contient 3 cm³ d'une solution de molybdate d'ammonium à 1 %. Le mélange est chauffé, le catalyseur ajouté après deux ou trois minutes d'ébullition. On fait bouillir encore dix minutes en remplaçant la suspension de bicarbonate par une solution saturée du même sel; on éloigne la flamme, immerge la fiole dans l'eau froide. Lorsqu'elle est ramenée à la température ambiante, on l'ouvre, on y verse 35 cm³ d'acétate d'ammonium 6 N par 50 cm³ de solution à titrer et 3 à 5 cm³ d'acide phosphorique à 85 %. On titre alors avec du bichromate de potassium 0,1 N en présence de VI à VIII gouttes de diphénylaminésulfonate de baryum à 1 % (ou de diphénylamine) comme indicateur. La solution de sulfate ferreux est étalonnée dans les conditions précédentes; 1 cm³ de solution ferreuse 0,1 N correspond à 3 milligr. 37 de NO³K ou 2 milligr. 067 de NO³. Avec des quantités de nitrate supérieures à 20 milligr., l'erreur maximum est 0,5 %. On peut doser de la même façon des quantités de nitrates comprises entre 20 et 2 milligr. (exprimé en NO³); l'approximation est alors voisine de 2 %.

R. C.

Le dosage néphélométrique du chlore. KOLTHOFF (I. M.) et YUTZY (H.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1915-1922. — Le premier dosage néphélométrique proposé fut celui du chlore [RICHARDS (T. W.) et WELLS (R. C.) en 1904]. Les auteurs recommandent une nouvelle technique dans laquelle la solution de chlorure (10 cm³) est ajoutée à un mélange d'alcool éthylique (25 cm³), de nitrate d'argent 0,5 N (1 cm³) et d'acide nitrique 0,5 N (5 cm³); elle permet de doser 0 milligr. 8 à 42 milligr. de chlore par litre avec une approximation de 2 %. L'influence des électrolytes et de divers facteurs sur la turbidité a été examinée.

R. C.

Dosage colorimétrique de l'aluminium avec l'acide aurintricarboxylique. ROLLER (P. S.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 2437-2438. — L'auteur apporte à la méthode de YOE et HILL quelques modifications qui en augmentent la sensibilité: coloration rose pâle avec 0 milligr. 0001 d'aluminium.

R. C.

Dosage photométrique de la glucose du sang par réduction de l'acide picrique. VERNES (A.), BRICQ (R.) et BAZOCHE (M^{lle} FR.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 199-202. — Modification à leur technique photométrique publiée en 1928. On défèque le plasma par volume égal de phosphotungstate de soude au 1/10, puis on fait la réduction de l'acide picrique en milieu alcalin. Cette technique convient bien dans les pays chauds. Elle est applicable, sans modification, au liquide céphalo-rachidien.

R. Wz.

A propos du dosage photométrique de la glucose du sang par réduction du ferri cyanure de potassium. VERNES (A.), BRICQ (R.) et BAZOCHE (M^{lle} FR.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 203-204. — Deux points sont importants dans cette technique: 1° le filtrat de sang ou de plasma doit être parfaitement limpide; 2° opérer la réduction du ferri cyanure, au bain-marie bouillant, à 99°-99°5; deux à trois minutes sont généralement nécessaires pour élever suffisamment le liquide des tubes; le chauffage est alors poursuivi pendant cinq minutes.

R. Wz.

Dosage de l'aldéhyde formique dans les méthylols. BOUGAULT (J.) et LEBOUCC (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1301. R. D.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

La syphilis des immigrants et travailleurs nord-africains pénétrant en France. Comment la combattre? LEGER (MARCEL). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 152-169. — Chaque immigrant devrait être muni d'un carnet sanitaire individuel. Les malades seraient obligatoirement traités sous la responsabilité de l'employeur. Cette prophylaxie par le traitement empêcherait la propagation de la maladie en France par l'apport incessant de germes étrangers. R. Wz.

Nouvelle note relative à la séro-floculation de Vernes à la résorcine dans les tuberculoses chirurgicales. COUREAUD (L. H.) et CASTELLA (L.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 170-176. — Le graphique de la séro-floculation, pratiquée une fois par mois, permet de suivre l'évolution de la maladie, de contrôler les effets du traitement, de décider l'opportunité d'une opération et de prévoir la guérison. R. Wz.

Le sérum sanguin. LECOMTE DU NOÛY (P.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 177-198. — Revue des travaux effectués par l'auteur depuis douze ans, sur les propriétés physiques et physico-chimiques du sérum sanguin. Signification de la « température critique biologique » (vers 55°). Quand le sérum est chauffé, son pouvoir rotatoire et sa viscosité augmentent, ce qui est dû à l'hydratation des molécules protéiques; en même temps, on observe des phénomènes optiques et des modifications chimiques. Les faits étudiés permettent d'importantes hypothèses nouvelles en biologie. R. Wz.

Cyanure de mercure dans les complications de la gonococcie. BOURGEOIS (A.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, **5**, n° 2, p. 205-214. — Les deux principales complications sont l'orchite et le rhumatisme gonococcique. La sérothérapie intraveineuse et l'injection intramusculaire de lait présentent des inconvénients et des contre-indications. Il est plus simple de faire une injection quotidienne intraveineuse de cyanure de mercure à 1 p. 200, avec 9 ‰ de NaCl; le premier jour, on injecte 5 milligr., chacun des jours suivants 1 centigr. On a le plus souvent des guérisons très rapides, avec un soulagement dès le deuxième jour; selon les cas, il a suffi de trois à sept injections. Le mécanisme de cette action remarquable reste pour l'instant inexpliqué. R. Wz.

Terrains magnésiens et cancer dans le grand-duché de Bade. ROBINET (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 976. — Comme en France et en Angleterre, la fréquence du cancer est, dans le grand-duché de Bade, inversement proportionnelle à la richesse du sol en magnésium. R. D.

Influence de la nature géologique du sol et de la minéralisation des eaux d'alimentation sur la fréquence du cancer chez l'homme. BETHOUX (L.) et BLANCHET (F.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1094. — La nature géologique du terrain, sa constitution minéralogique, la minéralisation des eaux d'alimentation qui en émanent, sont autant de facteurs qui peuvent intervenir dans la formation des tumeurs malignes chez l'homme. R. D.

La mortalité par cancer à Kasr-el-Aïni. DELBEI (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1133. R. D.

La mortalité cancéreuse et la teneur en magnésium du sol, des eaux et des aliments usuels dans les trois départements d'Alsace et de Lorraine. SARTORY (A. et R.), MEYER (J.) et KELLER (E.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1097. — Il n'est pas possible d'établir une relation entre la teneur du sol en magnésium et la proportion de sels magnésiens contenus dans les aliments. Il n'existe, dans les trois départements d'Alsace et de Lorraine, aucune relation entre la structure géologique du sol et la proportion de décès par cancer. Enfin, il n'y a aucun rapport dans ces régions entre la teneur en magnésium des aliments usuels et la mortalité cancéreuse. R. D.

Existe-t-il des maisons à cancer? LEMIERRE (A.) et VIGNE (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1288. — Aucun fait connu jusqu'ici ne nous autorise à prétendre qu'il y a des maisons à cancer. R. D.

Nouveau traitement de la distomose hépatique. MAROTEL. *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1217. — Le tétrachlorure de carbone chimiquement pur et le mélange térébenthine-benzol sont supérieurs à l'extrait éthéré de fougère mâle pour le traitement de la distomose des ruminants. R. D.

Etude de l'action préventive du stovarsol. LEVADITI (C.), MEZGER (J.-G.) et SCHOEN (R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 76. R. D.

Recherches sur un nouvel antiseptique : le chlorhydrate de 6 méthyl 8-oxyquinoléine associé au chlorhydrate d'ortho-oxyquinoléine. Leur action sur les infections des voies biliaires et urinaires. GAUCHER (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 109. — Ces deux sels sont des antiseptiques puissants pour la plupart des microbes pathogènes des voies biliaires et urinaires. Peu toxiques et dépourvus d'action congestive, ils sont, en outre, bien tolérés par l'appareil digestif. R. D.

Transmission du rouget du mouton à l'homme. Valeur diagnostique de l'intradermo-réaction. LEMIERRE (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 59. — L'auteur rapporte le premier exemple scientifiquement établi, en France, de la transmission directe du rouget du mouton à l'homme. R. D.

Facteurs d'évolution des infections polymicrobiennes. WEINBERG (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 31. — Un même microbe protéolytique comme le *B. sporogenes* peut, suivant ses associations avec différentes espèces anaérobies ou aérobies, tantôt favoriser leur développement et leur virulence, tantôt, au contraire, retarder leur multiplication et neutraliser leur toxine. Le *B. sporogenes* peut même disparaître du mélange après avoir exalté le microbe associé. R. D.

Notes sur les procédés d'hémoculture à mettre en œuvre au cours des fièvres ondulantes. JULLIEN. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 51. — L'hémoculture, pratiquée suivant le procédé classique, ne permet pas de déceler les infections secondaires qui paraissent responsables des formes résistantes de la maladie. On devra donc multiplier les hémocultures sur divers milieux aérobies et anaérobies pour mettre en évidence les espèces microbiennes associées à la septicémie méltococcique. R. D.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Présence de l'acide d-gluconique dans un échantillon de miel moisi. Sulla presenza dell'acido d-gluconico in un campione di miele ammuffito. ANGELETTI (A.). *Giornale di Farmacia*, **81**, n° 12, p. 533. — Un échantillon de miel, laissé découvert, ayant été abandonné au laboratoire, s'est trouvé recouvert de moisissures. Le mycélium, blanc avec une partie pulvérulente verdâtre, ressemblait à celui du *Penicillium crustaceum* L., capable d'oxyder le glucose en acide gluconique.

La partie altérée a été privée d'acide formique que l'on a entraîné par la vapeur d'eau; l'acidité non volatile était due à l'acide d-gluconique, que l'on a caractérisé à l'état de sel de calcium, que l'on a fait cristalliser en liqueur hydroalcoolique, et purifié par plusieurs cristallisations. La teneur en calcium et le pouvoir rotatoire du sel obtenu correspondaient bien à ceux du d-gluconate. La teneur en acide gluconique du miel altéré était de 2 gr. 6 %.

A. L.

Les teintures alcooliques. Le tincture alcooliche. SANNA (G.) et SANNA (V.). *Bollettino chimico farm.*, **71**, n° 14, p. 537, n° 15, p. 597 et n° 16, p. 637. — Étude des principales teintures actives, de leurs propriétés, de leur analyse, et comparaison des indications données par les diverses pharmacopées.

A. L.

L'huile des graines de « *Celastrus scandens* ». BARKENBUS (C.) et KREWSON (C. F.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, **54**, p. 3993-3997. — Cette plante, appelée communément « douce-amère », croît à l'est des Montagnes Rocheuses; son écorce est employée dans les maladies chroniques du foie et réputée diaphorétique et émétique. Les semences fournissent une huile (36 % par l'éther de pétrole, 47 par l'éther, 53 par l'alcool à 95°) qui montre deux singularités : absence d'acide oléique, proportion importante d'acides volatils : formique, acétique et, en petite quantité, caproïque, au total 45,67 % calculé en acide acétique; pour le reste, les auteurs indiquent : acides linoléique : 38,46; linoléénique : 21,03; palmitique : 8,42; stéarique : 4,88; insaponifiable : 2,96 %.

R. C.

Recherches sur les fleurs de pyrèthre. Sur la présence de pyréthrolone et de méthylpyréthrolone dans les fleurs. GNADINGER (C. B.) et CORL (C. S.). *J. am. chem. Soc.*, 1923, **55**, p. 1218-1223. — Les auteurs rappellent les différentes méthodes de dosage des fleurs de pyrèthre et la critique de RIPERT (*Ann. falsif.*, 1931, **24**, p. 325-341); cet auteur aurait isolé des fleurs 1 à 4 % d'éther méthylique de la pyréthrolone qui intervient dans les dosages chimiques tout en étant dépourvu de toxicité sur les insectes. GNADINGER et CORL ont essayé de caractériser la pyréthrolone ou son éther méthylique dans les fleurs de pyrèthre; ils ont utilisé une observation de STAUBINGER et RUZICKA sur la grande différence des vitesses d'oxydation par le permanganate de la pyréthrolone et de son éther méthylique en solution dans l'éther de pétrole, qui s'oxydent très vite, et des pyréthrines qui s'attaquent plus lentement. Ils concluent que les fleurs de pyrèthre d'Amérique, de Dalmatie ou du Japon ne contiennent en quantité appréciable ni la pyréthrolone, ni son éther méthylique,

R. C.

La composition de la partie non phénolique de l'essence de

bay (« *Pimenta aeris* » ou bois d'Inde). PALKIN (S.) et WELLS (P. A.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1549-1556. — Le myrcène, le cinéol et le dipentène avec du limonène en sont les constituants principaux; on y trouve en outre du citral, un peu d' α -phellandrène et d' α -pinène, de méthylchavicol et de méthyleugénol.

R. C.

Chavicol cristallisé et eugénol de l'essence de bay. PALKIN (S.) et WELLS (P. A.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1556-1558. — L'essence ci-dessus contient 58,4 % de phénols que les auteurs ont séparés, par distillation et cristallisation fractionnées, en chavicol, p. f. + 16° (40,7 %) et eugénol, p. f. — 7°5 (89,3 %).

R. C.

Sur l'examen du kamala. STAMM (J.) et KILLINEN (K.). *Pharmacia* (Esthonie), 1933, **13**, p. 109-113. — Par analogie avec le titrage de la fougère mâle, les auteurs proposent d'apprécier le kamala en déterminant sa teneur en « kamaline brute », selon la technique suivante :

0 gr. 50 de kamala, pesés exactement, sont introduits dans un flacon de 200 cm³, bouché au liège, avec 30 gr. d'éther; on laisse en contact pendant une demi-heure, en agitant de temps à autre. Puis on verse dans le flacon 100 gr. d'eau de baryte à 5 % et on agite vigoureusement pendant cinq minutes. On décante et filtre immédiatement le liquide aqueux dont on prélève 82 gr. (représentant les $\frac{4}{5}$ de la prise d'essai), et, après avoir ajouté 4 cm³ d'acide chlorhydrique ($D = 1,122$), on épuise successivement par 25, 25, 20 et 20 cm³ d'éther. Les éthers d'extraction réunis sont filtrés à travers un double filtre sans plis, dans un vase taré; le filtre est lavé à l'éther jusqu'à complète décoloration, puis l'éther est distillé et le résidu est pesé après avoir été séché une heure à 100° : son poids représente la kamaline brute contenue dans 0 gr. 40 de l'échantillon.

Dans les expériences des auteurs, la teneur en kamaline brute varie entre 29,98 et 34,28 % dans les kamalas à moins de 6 % de cendres; elle descend entre 18,02 et 30,59 % dans les kamalas à plus de 6 % de cendres. Il semble que la teneur en cendres d'un kamala peut fournir une indication sur sa teneur approchée en kamaline; mais il ne faut pas oublier que, dans les kamalas du commerce, les cendres varient entre 1,08 et 35 %. P. Br.

Sur l'altération spontanée des solutions de chlorhydrate d'héroïne. GORTS (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 929. — L'alcalinité du verre, la stérilisation par la chaleur et le vieillissement modifient la composition des ampoules de chlorhydrate d'héroïne. Il y a formation de α -mono-acétylmorphine, et peut-être de morphine, et le dédoublement peut devenir presque total après une ou deux années de conservation.

R. D.

Végétaux oxaligènes et végétaux oxalifuges. LECLERC (H.). *Nutrition*, 3, 1933, p. 79. — Oxaligènes : oseille, épinard, sarrasin, poivre, rhubarbe (pétiole non dangereux, limbe très riche en oxalate), thé, cacao. Oxalifuges : fruits en général (épicarpe des Pomacées, plus spécialement), alkékenge, nèfles, céleri, salsifis, panais, gombo, pissenlit, riz, feuilles de cassis, de frêne, sommités fleuries d'ulmaire, fleurs de fève des marais, jeunes feuilles de poirier, verge d'or, feuilles de bouleau, feuilles d'artichaut, sommités fleuries de bruyère.

M. M.

Les plantains en thérapeutique. LECLERC (HENRI). *Presse médic.*, 30 juillet 1932, **40**, n° 64, p. 1200. — Effets astringents de leurs organes végétatifs et effets émollients de leurs semences; *Plantago major* utilisé en pilules

dans les cas justiciables d'apport tannique et pectique; *Plantago Psyllium* usité comme laxatif; *Plantago decumbens* ou ispaghula employé comme émollient intestinal et urinaire dans l'Inde.

R. R.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Le traitement des tumeurs et des algies par le venin de cobra. TAGUET (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 196, n° 12, p. 880.

P. C.

Action de la spartéine sur les effets vasoconstricteurs de quelques composés adrénaliniques. HAZARD (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 196, n° 22, p. 1696.

P. C.

Les injections intradermiques de lait dans le traitement de quelques dyspepsies alimentaires. LOEPER (MAURICE). *Presse médic.*, 12 octobre 1932, 40, n° 82, p. 1525. — Il y a un grand nombre d'états digestifs douloureux, compliqués ou non de céphalée, prurit, etc. qui sont des dyspepsies de sensibilisation. Les causes sont souvent complexes, le traitement unique consiste en injections intradermiques de lait, à doses infinitésimales, en commençant par I à II gouttes de lait dilué au 1/10 ou de lait pur mis en ampoules et stérilisé.

R. R.

Etude des variations de la réserve alcaline après les interventions chirurgicales, l'hystérectomie pour fibrome en particulier. LEVEUF (JACQUES) et GALLAIS (FERNAND). *Presse médic.*, 19 octobre 1932, 40, n° 84, p. 1565. — Après une anesthésie à l'éther, une réserve de 58 % tombe en trente minutes à 42 et y reste pendant six heures; elle remonte à 52 au bout de vingt-quatre heures, à 56 au bout de quatre à sept jours. Il faut tenir compte du jeûne pré-opératoire, du liquide anesthésiant et de l'importance du traumatisme.

R. R.

La créatininémie. DEROT (MAURICE). *Presse médic.*, 5 novembre 1932, 40, n° 89, p. 1657. — En cas de rétention dissociée, le taux de la créatinine conditionne plus le pronostic que celui de l'urée. (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1932.)

R. R.

Essai de traitement des intoxications causées par les champignons vénéneux. LIMOUSIN (HENRI). *Presse médic.*, 9 novembre 1932, 40, n° 90, p. 1685. — Absorption d'un mélange de trois estomacs frais broyés de lapins, non lavés, avec sept cervelles fraîches de lapins. Expérience avec l'amanite phalloïde.

R. R.

Sur la leucémie myéloïde à polynucléaires. MERKLEN (PROSPER) et GOUNELLE (H.). *Presse médic.*, 12 novembre 1932, 40, n° 91, p. 1693-1694. — Observation d'un cas mortel, chez un homme de trente ans; variations successives de la formule sanguine.

R. R.

L'hépatosplénographie. MORHARDT (P.-E.). *Presse médic.*, 12 novembre 1932, 40, n° 91, p. 1695. — Injection d'une suspension colloïdale à 25 % de thorium métallique (thorotraste, méthode à utiliser dans les cas graves chez les adultes; à éviter chez l'enfant.

R. R.

Diagnostic et traitement des céphalées d'origine nasale. AUBRY (M.) et KLOTZ (A.). *Presse médic.*, 23 novembre 1932, 40, n° 94, p. 1773.

— Thérapeutique par applications locales de pommades vaso-motrices ou anesthésiantes; effluation avec électrode à haute fréquence sur la région frontale; traitement chirurgical en cas d'échec. R. R.

Recherches sur les polypeptides du sang et du liquide céphalo-rachidien dans quelques psychoses alcooliques. CLAUDE (H.), MASQUIN (P.), DUBLINEAU (J.) et BONNARD (M^{lle} Y.). *Presse médic.*, 3 décembre 1932, 40, n° 97, p. 1813. — Les auteurs étudient la peptidémie, la peptorachie, l'indice de désamination, le rapport des polypeptides rachidiens et sanguins, ainsi que le taux uréique et la glycosurie dans les troubles dus à l'éthylisme. R. R.

Le séro-médicament « Lita » dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. DUFOUR (H.). *Presse médic.*, 7 décembre 1932, 40, n° 98, p. 241. — Sérum de lapins préparés par des injections massives de tuberculine brute avec un composé très riche en iode, l'iodo-benzo-méthylformine. R. R.

Études de chimiothérapie : recherches sur les antimalariaux. Pyrrolindols. AGGARWAL (J. S.), QURESHI (A. U.) et RAY (J. N.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, 54, p. 3988-3992. — Les α -pyrrolindols ont été examinés à cause de leur analogie avec la harmine; leur préparation fut effectuée par la réaction de FISCHER à l'aide des pyrrolméthylcétones; la méthode n'est pas générale dans cette série. Les premiers essais ont révélé des propriétés antipyrétiques et une certaine toxicité pour les paramécies. R. C.

La préparation et les propriétés germicides des para-hydroxyphénylsulfures d'alcyles. LUTER (C. M.) et HANSEN (H. L.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, 54, p. 4100-4104. — Les auteurs ont examiné les sulfures obtenus par alcoylation des paraméthoxythiophénols, déterminé les phénol-coefficients vis-à-vis des *B. typhosus* et *Staph. aureus*. Les propriétés bactéricides sont constamment plus élevées pour les éthers sulfurés que pour les éthers oxydes correspondants et croissent avec le poids moléculaire de l'alcool éthérifiant. R. C.

Dérivés de l'acide phénylborique. Leur préparation et leur action sur les bactéries. Acides hydroxyphénylboriques. BEAN (F. R.) et JOHNSON (J. R.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, 54, p. 4415-4425. — Ces dérivés ont été obtenus avec les bromures d'arylmagnésium et le borate de butyle à — 60°; les réactions classiques permettent ensuite de fixer sur le noyau NO², NH², OH. Les effets bactériostatiques d'un certain nombre d'acides phénylboriques, substitués en position *méto* ou *para*, vis-à-vis du staphylocoque doré, ont été déterminés; les combinaisons nitrées ou bromées sont particulièrement actives; l'acide parabromophénylborique entrave le développement microbien à la dilution 1/4.000. L'effet de substituants divers est, au moins qualitativement, analogue à celui qu'on observe avec le phénol. R. C.

Hydantoïnes 5,5' disubstituées optiquement actives. SOBOTKA (H.), HOLZMAN (M.) et KAHN (J.). *J. am. chem. Soc.*, 1932, 54, p. 4697-4702. — La 5,5'-phényléthylhydantoïne a été préconisée comme hypnotique sous le nom de nirvanol; les auteurs l'ont dédoublée en antipodes optiques à l'aide de son sel de brucine et ont obtenu, d'autre part, les formes actives par syn-

thèse aux dépens des lévo- et dextro-phényléthylglycocolle. Les essais, pharmacologique et chimique, des formes droite et gauche du nirvanol n'ont pas révélé de différence importante dans l'effet hypnotique; l'isomère droit est nettement moins toxique.

R. C.

Propriétés physicochimiques et action hypnotique des acides barbituriques substitués. TABERN (D. L.) et SHELBERG (E. F.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 328-332. — Les auteurs ayant comparé les propriétés physicochimiques d'une quinzaine d'acides barbituriques substitués montrent que le pouvoir hypnotique est en relation avec la tension superficielle, le pouvoir d'adsorption et plus particulièrement la solubilité dans les lipides.

R. C.

Anesthésiques locaux dérivés des dialcoylaminopropanediols. Esters du pipéridinopropanediol. SCOTT (E. W.) et RIDER (T. H.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 804-805. — Dans cette série de diesters $(RCOO)CH^2(RCOO)CH.CH^2.NC^2H^5$, CH et en injections intradermiques, le pouvoir anesthésique décroît de l'acide phénylcarbamique à l'acide paraminobenzoïque et à l'acide benzoïque.

R. C.

Anesthésiques locaux dérivés des produits de réduction de la β -acétylpyridine. STRONG (F. M.) et Mc ELVAIN (S. M.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 816-822. — La réduction catalytique de la β -acétylpyridine : $CH^3.CO.C^2H^5N$ fournit le β -pyridylméthylcarbinol $CH^3.CHOH.C^2H^5N$, deux formes isomères du 3-pipéridylméthylcarbinol $CH^3.CHOH.C^2H^5NH$ et la 3-éthylpipéridine $CH^3.CH^2.C^2H^5NH$; l'ester benzoïque du β -pyridylméthylcarbinol produit, en solution à 1 %, sur la cornée du lapin, une anesthésie plus prolongée que la cocaïne à 2 %; sa toxicité est remarquablement faible, mais il est irritant.

R. C.

Ethylène-N,N'-bisvéronal, un véronal bimoléculaire à propriétés hypnotiques. DOX (A. W.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 1230-1232. — La condensation de l'éthylènediurée avec le diéthylmalonate d'éthyle fournit une substance qui est constituée par deux restes de véronal réunis par leur azote avec un chaînon éthylénique. En injection intrapéritonéale chez la souris blanche, ce produit n'a que les trois quarts du pouvoir hypnotique du véronal. L'homologue hexylé montre un affaiblissement comparable de l'activité.

R. C.

Esters d'amino-alcools analogues à la novocaïne. LEFFLER (M. T.) et BRILL (H. C.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 365-370. — Les auteurs ont préparé divers esters de trois amino-alcools : β -morpholinoéthanol, β -N-pipéridinoéthanol et β -menthyléthylaminoéthanol; ils en ont déterminé les propriétés physiques, le pI des solutions de leurs chlorhydrates et l'action anesthésique générale sur les cyprins dorés. Les esters cinnamiques se sont montrés les plus anesthésiques et les dérivés morpholiques sont moins actifs que les dérivés pipéridiques; contrairement à la théorie de TRAUBE, le dérivé le plus anesthésique possède en solution la tension superficielle la plus élevée.

R. C.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|--|--------|
| Mémoires originaux : | | JEAN RÉGNIER et LUCIEN NEIPP. Con- tribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. Nu- mération de la totalité des mi- crobes visibles (<i>à suivre</i>) | |
| RAYMOND CHARONNAT et LOUIS DE- GLAUDE. Les critères de pureté de la digitaline cristallisée (digi- toxine) | 193 | | 231 |
| RAYMOND CHARONNAT et LOUIS DE- GLAUDE. Querelle de mots : digi- tine ou digitoxine? | 208 | Histoire des matières premières : | |
| P. BEAUGEARD. Les baumes du Pérou du commerce; leurs essais | 209 | E. MARTIN-SANS. L'effort français pour la production des plantes iné- dicinales (<i>planches hors texte</i>) | |
| M.-M. JANOT. Analyse d'un baume du Salvador (« baume du Pérou ») authentique. | 219 | 242 | |
| RAYMOND-HAMET. Sur une réaction de coloration de certaines phényl- amines (<i>à suivre</i>) | 224 | Bibliographie analytique : | |
| | | 1° Livres nouveaux | |
| | | 2° Journaux, Revues, Sociétés sa- vantes. | |
| | | 251 253 | |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾

Les critères de pureté de la digitaline cristallisée (digitoxine).

Bien que la digitaline découverte par NATIVELLE dans les feuilles sèches du *Digitalis purpurea* (digitoxine des auteurs allemands, digitoxoside) soit une espèce chimique définie et un des médicaments courants les plus actifs, on n'a pas encore donné de critère précis de sa pureté; il en est résulté de nombreuses discussions sur l'identité de ce glucoside.

Nous limitant aux plus récentes, nous citerons les conclusions troublantes de CLOETTA [1] et de WINDAUS [2]. Dans une digitaline française bien cristallisée, CLOETTA n'a trouvé que 20 % de véritable digitaline, le reste étant une impureté sans action, à la dose de 3 milligr., sur le cœur de la grenouille. WINDAUS et FREESE, purifiant la digitaline commerciale, comme nous le verrons plus loin, ont trouvé dans une digitaline cristallisée française 34 % de digitoxine, à côté de beaucoup de substance insoluble dans le chloroforme; une digitoxine MERCK leur a donné 55 % de digitoxine tout à fait pure, mais les auteurs reconnaissent que les pertes, au cours de la purification, sont grandes.

En réponse à ces observations, deux auteurs français se sont attachés

1. Reproduction interdite sans indication de source.

à montrer l'identité de la digitoxine pure avec la digitaline cristallisée obtenue selon le procédé de NATIVELLE. RAYMOND-HAMET [3] a conclu, d'expériences effectuées sur le chien, que la dose toxique est absolument la même pour la digitoxine pure de CLOETTA et la digitaline cristallisée de NATIVELLE, en aiguilles ou en plaquettes. Plus récemment HASENFRATZ [4] a montré que la digitoxine et la digitaline de NATIVELLE sont identiques au point de vue chimique : même composition centésimale et mêmes produits d'hydrolyse.

Nous plaçant à un point de vue plus général, nous nous sommes proposé de rechercher comment on peut reconnaître, en pratique, la digitaline cristallisée pure. A l'heure où l'on vient de découvrir dans les feuilles fraîches de *Digitalis purpurea* et dans les feuilles sèches ou fraîches de *Digitalis lanata* toute une série de glucosides analogues, d'activité un peu différente, nous croyons utile de mieux définir ce médicament essentiel de la thérapeutique cardiaque.

ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES

Le degré de solubilité dans les solvants usuels et les *réactions colorées* classiques de KELLER, de KILIANI, de LAFON, entre autres, suffisent à donner rapidement une idée approximative de la qualité d'une digitaline, sans fournir de garantie sur son unité. Les indications du Codex 1908 sur ce point sont d'ailleurs assez critiquables ; nous rappelons d'abord l'essai sommaire qu'il prescrit : « La digitaline officinale portée à l'étuve à + 100° ne doit pas perdre sensiblement de son poids (eau). Elle ne doit rien céder à l'eau, ni à la benzine. Elle doit se dissoudre complètement dans le chloroforme. Elle doit brûler sans résidu. »

On a fait remarquer à plusieurs reprises [5, 6, 11] que l'insolubilité de la digitaline dans l'eau et dans la benzine n'est pas absolue ; la digitaline cristallisée la plus pure est assez soluble dans l'eau, même à froid, pour lui communiquer une saveur légèrement amère ; il faudrait fixer un mode opératoire. La condition de se dissoudre complètement dans le chloroforme est remplie par des digitalines cristallisées qui contiennent une proportion importante de sapogénines et même de gitoxine, si l'on ne fixe point des limites de température, de concentration et de temps.

Le contrôle d'une propriété qui figure dans l'article « Digitaline » sous la rubrique « Caractères » conduirait à rejeter toutes les digitalines cristallisées. Le Codex porte : « L'acide chlorhydrique officinal la dissout à froid en donnant un soluté incolore qui, chauffé doucement, prend une couleur verte ». La digitaline la plus pure, au contact de l'acide chlorhydrique officinal (densité 1,17), se comporte à froid, suivant l'indication de NATIVELLE [7] : « L'acide chlorhydrique la dissout avec coloration jaune verdâtre qui, de plus en plus, passe au vert émeraude. »

..

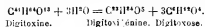
L'analyse élémentaire a été parfois utilisée pour établir l'identité d'échantillons de digitoxine pure (KILIANI [8], HASENFRATZ [4]). La combustion d'un glucoside aussi complexe est de réalisation délicate et ne peut guère révéler de petites quantités d'impuretés; on mesurera toute la difficulté de l'interprétation de cette analyse en rappelant les formules brutes différentes qui ont été successivement attribuées à la digitaline cristallisée.

| ANNÉE | AUTEUR | FORMULE | CALCULÉ carbone C = 12 | POUR 100 hydrogène H = 1,068 |
|-------|------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 1874. | SCHMIEDEBERG [9]. | $C^{22}H^{22}O^7$. | 63,59 | 8,44 |
| 1883. | SCHMIEDEBERG [10]. | $C^{22}H^{22}O^7$. | 63,43 | 8,37 |
| 1889. | ARNAUD [11]. | $C^{22}H^{22}O^{10}$. | 63,87 | 8,65 |
| 1895. | KILIANI [13]. | $C^{22}H^{22}O^{10}$. | 61,99 | 8,44 |
| 1898. | KILIANI [14]. | $C^{22}H^{22}O^{11}$. | 63,91 | 8,52 |
| 1920. | CLOETTA [1]. | $C^{22}H^{22}O^{14}$. | 64,19 | 8,58 |
| 1925. | WINDAUS et FRIESE [2]. | $C^{22}H^{22}O^{13}$. | 64,74 | 8,54 |
| 1928. | WINDAUS et STEIN [15]. | $C^{22}H^{22}O^{13}$. | 64,35 | 8,44 |

Dans ce tableau nous n'avons pas tenu compte des formules indiquées en 1869 par NATIVELLE, d'après l'analyse de LEBLANC: $C^{22}H^{22}O^{20}$ ou $C^{22}H^{22}O^{22}$; elles correspondent à une teneur en oxygène très élevée, inexplicable, même si l'on fait appel aux impuretés qui souillaient les premiers échantillons obtenus par NATIVELLE; cette teneur en oxygène paraît être l'effet d'une erreur de calcul; le rapport pondéral carbone:hydrogène qui résulte de l'analyse est à peu près correct: 7,49, contre 7,38 dans la seconde formule de SCHMIEDEBERG et 7,62 dans la seconde formule de WINDAUS.

La formule indiquée dans le mémoire de SCHMIEDEBERG de 1874 est également erronée $C^{22}H^{22}O^7$, on rétablit sans peine $C^{22}H^{22}O^7$ qui correspond au taux de carbone 63,63 %, calculé par SCHMIEDEBERG (C = 12, H = 1), mais le taux d'hydrogène qu'elle implique, 8,12, est très inférieur aux valeurs trouvées par l'auteur (8,49 et 8,51).

KILIANI [14] a obtenu comme teneur en carbone et hydrogène les valeurs moyennes 63,5 et 8,4 et CLOETTA [1], sur une digitoxine desséchée dans le vide, respectivement 64,19 et 8,66. WINDAUS et FRIESE [2] ont trouvé sur une digitoxine séchée à l'air des nombres (63,4 et 8,6) voisins de ceux de KILIANI, et sur une digitoxine desséchée dans le vide, à 100°, des valeurs (64,13 et 8,64) voisines de celles de CLOETTA; WINDAUS et FRIESE ont ainsi déduit de la combustion de la digitoxine la formule $C^{22}H^{22}O^{13}$ (avec 1/2 H₂O, retenue même dans le vide à 118°); la formule calculée pour la digitoxigénine était $C^{22}H^{22}O^4$. Mais, trois ans plus tard, des analyses minutieuses de cette digitoxigénine ont conduit WINDAUS et STEIN [15] à adopter une autre formule, $C^{22}H^{22}O^4$, et, par suite, à rectifier la formule de la digitoxine d'après l'équation de son hydrolyse:



La formule de la digitoxigénine a été confirmée ultérieurement par JACOBS et GUSTUS [16] et HASENFRATZ [4], celle de la digitoxine par HASENFRATZ [4]; elle paraît ainsi définitive. Pourtant, ni WINDAUS, ni HASENFRATZ n'ont analysé la digitoxine ayant le point de fusion maximum (p. 197). On notera aussi que les teneurs en carbone et hydrogène trouvées par ARNAUD en 1889 sont extrêmement voisines des résultats les plus récents, surtout si l'on tient compte de la trace d'humidité que devait retenir sa digitaline cristallisée.

Enfin, il est évident que de petites quantités de gitoxine $C^{11}H^{10}O^4$ [17] ou de son isomère la digoxine de SMITH [18] ($C = 63,07$; $H = 8,28$) ne peuvent être décelées dans la digitoxine, par la détermination de sa composition centésimale.

* *

Deux méthodes chimiques de dosage de la digitoxine peuvent être envisagées; elles ont déjà été mises en œuvre par WINDAUS et FREESE [2].

La première est le titrage de la fonction lactone; la digitaline cristallisée, chauffée avec un excès de potasse $N/10$, donne le sel alcalin d'un oxyacide et la quantité d'alcali disparu peut être mesurée avec un acide titré; les résultats obtenus par WINDAUS et FREESE révèlent une approximation assez médiocre: poids moléculaire observé, 694, 697 et 732, calculé 764,5. ARNAUD [12], qui avait découvert la nature lactonique de la digitaline cristallisée, avait appuyé sa formule sur l'analyse du sel de baryum, méthode peu pratique et incertaine.

L'autre technique consiste à déterminer la proportion de digitoxigénine fournie par l'hydrolyse chlorhydrique de la digitoxine (voir équation, page 195), en recueillant la totalité de l'aglucone formée. WINDAUS et FREESE ont trouvé 49,15 %; calculé pour $C^{11}H^{10}O^4$: $C^{11}H^{10}O^3$: 48,9 %. Ce résultat permet d'établir que le digitoxoside est bien un trioside et justifie le poids moléculaire adopté; mais la détermination est longue; il faut prendre soin d'effectuer le dédoublement à froid pour éviter l'altération des produits de l'hydrolyse. La méthode, en outre, ne peut guère mettre en évidence la gitoxine et la digoxine, elles ne diffèrent de la digitoxine que par un atome d'oxygène en plus dans le constituant agluconique.

* *

La détermination du point de fusion, qui est, en général, un bon indice de pureté des substances organiques, n'apporte ici aucune certitude; les valeurs observées sont très différentes; les plus anciennes ne peuvent servir de repère en l'absence d'indication sur la façon d'obtenir la fusion; les mesures effectuées au tube capillaire dépendent trop des conditions de chauffage pour être retenues; HASENFRATZ [4] a déjà

insisté sur ce fait. Le point de fusion inscrit au Codex $+243^{\circ}$ correspond à la valeur la plus basse obtenue par ARNAUD [11] vraisemblablement par fusion progressive (température corrigée). Pour la digitoxine la plus pure, WINDAUS et FREESE ont indiqué un point de fusion de $235-236^{\circ}$ et HASENFRATZ 263° (au bloc MAQUENNE). Voici, à titre de comparaison, les valeurs obtenues par nous, avec la même digitaline cristallisée, dans des conditions différentes :

1° Sur le bloc MAQUENNE :

276° = température de fusion instantanée de la plus petite particule visible à l'œil nu; environ 272° , fusion en une seconde; environ 260° , fusion en quinze secondes; environ 246° , fusion en cinq minutes.

2° Dans le tube de THIELE (fusion progressive) vers 242° , température non corrigée.

On ne peut retenir que la température de fusion instantanée; la valeur 276° dépasse celles observées jusqu'ici (nous avons même obtenu $278^{\circ}5$ avec un autre échantillon); nous ne serions pas étonnés que ce nombre pût encore être légèrement dépassé; un séjour dans le vide, au-dessus d'anhydride phosphorique, est souvent indispensable; la dessiccation à chaud doit être écartée, car elle abaisse le point de fusion. Il faut en effet tenir compte de traces de solvants retenues énergiquement par la digitoxine; WINDAUS et FREESE [2] ont vu le point de fusion passer de 236° (recristallisation dans l'éther acétique ou le mélange éthéro-chloroformique) à 255° après recristallisation dans l'acétone aqueuse et à $233-235^{\circ}$ après recristallisation dans l'alcool aqueux. En concentrant une solution chloroformique de digitaline cristallisée qui fondait primitivement à 255° , nous avons recueilli un produit fusible à 223° ; après chauffage avec du benzène ou après recristallisation totale dans l'acétate d'éthyle et dessiccation, nous avons vu le point de fusion remonter respectivement à 257° et à 268° .

On ne peut guère attendre de la *spectrographie* un bon moyen de contrôle de la digitaline cristallisée; dans l'ultraviolet, la digitaline, la strophanthine, et probablement leurs impuretés éventuelles, ne produisent qu'une absorption continue de 2221 à 2386 U. A. (19,20).

ESSAIS BIOLOGIQUES

En présence des incertitudes du contrôle physico-chimique, l'*essai pharmacodynamique* de la digitaline cristallisée a été préconisé maintes fois. Mais l'action spécifique du médicament sur le cœur n'étant pas en relation nette avec les doses utilisées, le contrôle physiologique se réduit à une mesure de toxicité; on détermine la dose léthale minima pour un animal choisi. L'un des partisans de la méthode, RAYMOND-HAMET, a montré combien cette mesure est difficile sur la grenouille [21]; il est nécessaire, d'après cet auteur, d'intoxiquer un très grand nombre de

grenouilles et de construire une courbe de mortalité permettant de déduire la dose qui tue la moitié des animaux intoxiqués; c'est le poids qu'on prend comme dose léthale. Avec le chien la méthode n'est pas simple non plus, puisqu'il faut opérer sur un minimum de 4 ou 5 chiens par échantillon; RAYMOND-HAMET [3] a fixé la dose de digitaline cristallisée, mortelle pour le chien, en une injection intraveineuse, à 0 milligr. 5 par kilogramme d'animal. Cette détermination n'est pas susceptible d'une grande précision; nous rappellerons, par exemple, que FRANÇOIS-FRANCK [22] en 1895 avait obtenu la valeur 0 milligr. 6 à 0 milligr. 7, tirée de l'intoxication de plus de 100 chiens par diverses digitalines cristallisées françaises; BARDET [23] en 1890 (qui a eu entre les mains la digitaline d'ARNAUD et utilisait la voie hypodermique), LAFON [24] en 1886, indiquent, pour les mêmes, des valeurs bien plus élevées : 2 à 3 milligr.; bien des facteurs compliquent ces déterminations de toxicité, dont les divergences sont soulignées par RAYMOND-HAMET lui-même; dans les essais les plus récents, M^{lle} J. LÉVY et R. CAHEN [25], utilisant la perfusion lente au lieu de l'injection unique, ont trouvé comme dose mortelle minima, pour la même digitaline cristallisée NATIVELLE, 1 milligr. 82 (1^{re} série d'essais : 4 chiens) et 1 milligr. 69 (2^e série d'essais : 5 chiens).

RECHERCHES PERSONNELLES

Plus rapide, plus sûr et plus élégant est le contrôle de la digitaline par la mesure de son pouvoir rotatoire.

On ne trouve dans les nombreux mémoires consacrés à l'étude de la digitoxine, dans les traités ou les Pharmacopées qui la décrivent, aucune indication de son activité optique. Par contre le pouvoir rotatoire spécifique de ses produits d'hydrolyse a été mesuré plusieurs fois : digitoxigénine (méthanol $[\alpha]_D = +19^{\circ}1$ à 17° [15]; $+18^{\circ}5$ à 23° [4]; $+18^{\circ}1$ à 20° [26]); digitoxose $[\alpha]_{5461}^{20} = +55^{\circ}6$ [18]. Au cours de nombreux relevés bibliographiques, nous n'avons d'abord rencontré que deux mentions de recherches polarimétriques, celles de LAFON [24] et de BARDET [23]; avec les digitalines cristallisées françaises, ces deux auteurs n'obtinrent aucune déviation de la lumière polarisée, soit après l'action des acides dilués (LAFON, 1886), soit avant l'hydrolyse (BARDET, 1890).

Le premier essai polarimétrique effectué sur une digitaline commerciale, en solution chloroformique ou après hydrolyse en solution acide, nous a donné de même des rotations très sensiblement nulles; nous avons par la suite reconnu qu'il y avait là compensation de pouvoirs rotatoires opposés et que la digitaline cristallisée pure possède un pouvoir rotatoire mesurable et bien défini. Ce travail était achevé, lorsque, poursuivant nos recherches bibliographiques, nous avons trouvé une note d'une dizaine de lignes de PETIT et POŁONOWSKI intitulée : « Sur

une nouvelle propriété de la digitaline » et insérée dans un compte rendu de séance de la Société de Thérapeutique en 1897; ces observations, quoique reproduites dans deux journaux pharmaceutiques [27], sont restées sans écho, et, aujourd'hui, en l'absence de tables générales, ne peuvent être relevées que par hasard. Nous comparerons plus loin nos résultats avec ceux de PETIT et POŁONOWSKI.

Nous nous sommes préoccupés : 1° d'obtenir de la digitaline cristallisée purissime; 2° d'en mesurer le pouvoir rotatoire spécifique dans différentes conditions; 3° de rechercher l'influence des impuretés éventuelles des produits commerciaux sur ce pouvoir rotatoire.

I. — OBTENTION D'UNE DIGITALINE CRISTALLISÉE TRÈS PURE.

Dans un lot de digitalines cristallisées d'origines diverses, nous avons choisi celle qui nous a paru la plus pure, d'après l'aspect et les caractères de solubilité : elle provenait d'une excellente firme française; la réaction de KELLER-KILIANI, l'isolement dans les produits d'hydrolyse chlorhydrique d'une digitoxigénine fusible à 259° (*) et ayant $[\alpha]_D^{18} + 18^\circ 1$ ont confirmé la nature chimique du produit originel. Il fondait au bloc MAQUENNE à 274° et avait un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{21} = + 16^\circ 8$ en solution chloroformique à 2,03 %.

Nous sommes partis d'un échantillon de 25 gr. et nous l'avons fractionné selon la technique utilisée par WINDAUS et FRIESE [2] pour isoler la digitoxine pure (*). Nous l'avons dissous en totalité dans la quantité nécessaire de chloroforme tiède et nous l'avons précipité par additions successives d'oxyde d'éthyle. Nous avons toujours employé, dans ce fractionnement, des solvants purs, anhydres, redistillés au moment de l'emploi; nous avons recueilli des fractions pesant 15 gr. et 5 gr.; le produit resté en solution a été récupéré par distillation des solvants dans le vide. Chacune des trois fractions a été soumise à un traitement semblable.

Les fractions les moins solubles ont été finalement extraites par 10 parties de chloroforme froid, le résidu insoluble (P. F. inst. 277°) présentait des propriétés manifestement différentes de celles de la partie soluble et représentait environ 1 % de la digitaline mise en œuvre (substance A).

Dans les fractions les plus solubles, nous avons isolé un produit

1. WINDAUS et STEIN [15] indiquent 250°; HASENFRATZ [4] 256° et plus récemment STOLL et KREISS [26] 250°.

2. Elle nous a paru préférable à celle de KILIANI [13]. ARNAUD [11] est l'un des rares auteurs ayant étudié la digitaline cristallisée, qui se soit préoccupé d'établir son caractère d'espèce chimique définie, en montrant que des lavages à l'alcool absolu froid donnent des fractions de même solubilité et de même point de fusion, mais cette méthode est peu sensible.

amorphe (1 gr. 53) jaunâtre, grimpant sur les parois, se détachant nettement de la majeure partie cristallisée; il avait un point de fusion et un pouvoir rotatoire nettement plus bas (P. F. inst. 240° ; $[\alpha]_D^{21} = +16^{\circ}7$). Soumis à de nouveaux fractionnements, à l'aide du chloroforme et de l'éther, il a donné, d'une part un produit blanc tendant vers la digitoxine pure (P. F. élevé progressivement à 244° , 255° , 267°) et d'autre part une substance jaunâtre, cornée, fusible entre 167° et 175° , représentant 2 ou 3 % du produit primitif (substance B).

II. — POUVOIR ROTATOIRE DE LA DIGITALINE CRISTALLISÉE PURE.

La quasi-totalité de la digitaline traitée s'est montrée constituée par une substance unique. Son point de fusion instantané après dessiccation dans le vide sur l'anhydride phosphorique est 276° ; son pouvoir rotatoire spécifique en solution chloroformique ($p = 0,5524$ gr.; $v = 10$ cm³; $l = 2$ dcm; $t = 16^{\circ}$), a été mesuré pour différentes longueurs d'onde : $[\alpha]_D = +17^{\circ}2$; $[\alpha]_{5789} = +18^{\circ}2$; $[\alpha]_{5461} = +21^{\circ}1$; $[\alpha]_{4917} = +28^{\circ}$. La dispersion rotatoire pour les deux radiations où les mesures sont faciles est donc : $\frac{\alpha_{5461}}{\alpha_D} = 1,22$. Les valeurs extrêmes obtenues pour le pouvoir rotatoire spécifique des diverses fractions de digitoxine sont $16^{\circ}8$ et $17^{\circ}2$, à $t = 21^{\circ}$, dans les conditions ci-dessus. L'influence de la chaleur sur ce pouvoir rotatoire est très faible au voisinage de la température ordinaire.

Dans la pyridine pure anhydre, où la digitoxine est très soluble (plus de 20 %), on observe une curieuse inversion : $[\alpha]_D^{17} = -5^{\circ}7$, qui paraît liée à la fonction lactone, car elle s'obtient aussi avec la digitoxigénine : $[\alpha]_D^{18} = +18^{\circ}1$ dans le méthanol et $-22^{\circ}7$ dans la pyridine; l'addition d'éther à la solution pyridique permet de récupérer le digitoxoside dextrogyre.

Dans l'acide acétique anhydre, où la digitoxine est également très soluble à froid, nous avons mesuré $[\alpha]_D^{15} = +10^{\circ}6$ (sol. à 5,2 %).

En solution dans l'alcool chlorhydrique (0,30 gr. digitaline, 8 cm³ alcool à 95°, 1 cm³ ClH à 1,17 et alcool à 95° Q. S. pour 10 cm³), il y a, par contre, une exaltation du pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_D^{16} = +22^{\circ}5$, que l'hydrolyse à froid (six jours à la température du laboratoire) ne modifie guère.

Nous n'avons pas utilisé d'autres solvants, car la solubilité de la digitaline cristallisée y est assez faible et les mesures y sont plus incertaines.

Pour que cette détermination puisse servir de critère de pureté, il faut

évidemment que le digitoxoside ne soit pas un mélange d'isomères droit et gauche, en proportion variable suivant l'origine. La coexistence d'antipodes optiques dans les produits naturels est assez rare, limitée à quelques séries (nombreux terpènes) et aux substances de racémisation facile (plusieurs alcaloïdes); ce n'est pas le cas de la digitaline cristallisée. Les divers échantillons examinés, de provenance variée (française et allemande), ont montré, dans le chloroforme, un pouvoir rotatoire spécifique, pour la raie D, d'autant plus voisin de $17^{\circ}2$ qu'ils étaient plus purs. Voici quelques chiffres parmi de nombreuses déterminations : (c voisin de 5 % et l voisin de 20°) :

+ $17^{\circ}1$: produit français bien cristallisé, P. F. 275° , solution facile, complète, presque incolore.

+ 17° : produit allemand bien cristallisé, P. F. $278^{\circ}5$, très léger résidu insoluble.

+ $15^{\circ}6$: produit allemand mal cristallisé, P. F. 263° , solution jaune.

+ 15° : produit français bien cristallisé, léger résidu insoluble.

PETIT et POLONOWSKI [27] ont indiqué la valeur $[\alpha]_D^{18} = + 17^{\circ}2$ pour une solution chloroformique à 2 %.

Nous avons observé plusieurs fois le cas suivant : digitaline plus ou moins bien cristallisée; à très peu près complètement et facilement soluble dans le chloroforme avec une très faible coloration; pouvoir rotatoire faiblement lévogyre. L'addition de 3 volumes d'éther à la solution chloroformique permet d'en séparer en quelques minutes un produit dextrogyre.

La détermination du pouvoir rotatoire en solution chloroformique peut être effectuée rapidement, avec une précision satisfaisante. Dans les conditions où nous opérons (concentration voisine de 5 %, sous une épaisseur de 2 dm.) une erreur de deux minutes engendre une incertitude de $0^{\circ}3$ et l'on peut, avec un bon éclairage, obtenir une approximation meilleure; on peut augmenter la concentration des solutions dans le même dessein, puisque le digitoxoside est soluble à raison de 1 gr. pour 7 cm³ de chloroforme [2]. La mesure met en œuvre une petite quantité de médicament (0 gr. 25 pour 5 cm³ ou 0 gr. 50 pour 10 cm³ suivant la capacité du tube polarimétrique); si l'on considère que son prix n'est pas négligeable, on peut récupérer intégralement l'échantillon.

Cette méthode d'essai permet d'apprécier la petite quantité de substance insoluble dans le chloroforme à froid, qui accompagne souvent la digitaline; éliminée par filtration sur un entonnoir couvert, en lieu frais, elle fait défaut dans la mesure et le pouvoir rotatoire normal en est abaissé d'autant.

Il faut écarter naturellement les produits trop colorés pour être examinés sous une concentration et une épaisseur convenables; ce cas est d'ailleurs exceptionnel.

III. — INFLUENCE DES IMPURETÉS SUR LE POUVOIR ROTATOIRE DE LA DIGITALINE CRISTALLISÉE.

Au cours du fractionnement, nous avons isolé deux substances A et B distinctes de la digitaline cristallisée (voir page 199); ce sont des glucosides; elles ont été obtenues en trop faible quantité pour que leur étude chimique ait été poussée. L'action de la seconde sur le cœur de grenouille révèle à l'électrocardiogramme les caractéristiques de celle de la digitaline, à des doses comparables. La première a une action qualitativement un peu différente (*).

Nous reproduisons (fig. 1) des électrocardiogrammes enregistrés sur un cœur de grenouille mis à nu et arrosé d'une solution de digitaline cristallisée (0 milligr. 5 dans 5 cm³ sérum physiologique). En (1), tracé témoin avant intoxication. En (2), dix minutes après le début de l'intoxication, inversion de l'onde T avec léger ralentissement. En (3), quarante minutes après le début de l'expérience, ralentissement considérable et élargissement de la phase rapide de l'électrocardiogramme traduisant un trouble de conduction dans le système hisien.

La figure 2 représente les tracés obtenus au cours d'une expérience identique réalisée avec le produit B. Nous retrouvons des modifications analogues : inversion de l'onde T, élargissement de la phase rapide et ralentissement important du rythme.

La même expérience effectuée sur le produit A amène une inversion rapide de l'onde T, mais avec ralentissement peu marqué du rythme et aucun élargissement de la phase rapide.

La substance A se rapproche de la gitoxine [17], que la purification industrielle cherche à éliminer, presque insoluble dans le chloroforme, inactive sur la lumière polarisée et susceptible par conséquent d'altérer le pouvoir rotatoire de la digitoxine (la fraction qui nous a fourni la substance A avait $[\alpha]_D^{11} = +16^{\circ}2$). La substance B ne s'identifie avec aucun principe défini de la digitale.

Nous avons examiné un résidu industriel extrait par le benzène de la digitaline brute avant sa purification définitive; nous en avons retiré une huile et une flavone, sans pouvoir rotatoire, et trois sapogénines fortement lévogyres : $[\alpha]_D$ de -64° à -68° ; l'une d'elles est, comme la digitaline cristallisée, soluble dans le chloroforme (un peu moins toutefois) et précipitable par l'éther; leur présence dans la digitoxine en abaissera considérablement le pouvoir rotatoire.

Ces sapogénines peuvent être recherchées directement par la coloration rouge violacé qu'elles développent à 100° au sein de l'acide

1. Expériences effectuées au laboratoire d'Electrocardiographie du Dr LAUBRY, à l'hôpital Broussais.

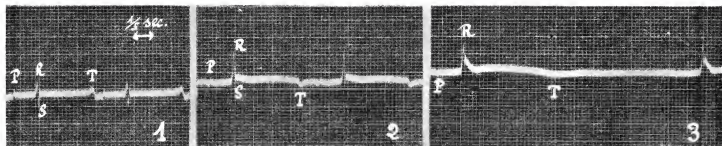


FIG. 1.

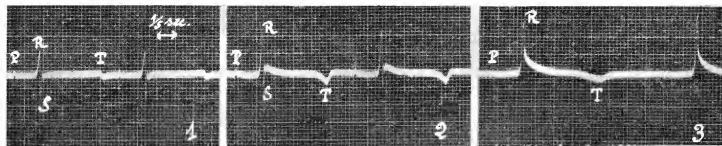


FIG. 2.

TABLEAU I.

| OSIDES | GÉNÈRE | SEIGNS | VOLUME EN CM ³ chloroforme dissolvant à température ordinaire 1 gr. de substance | POUVOIR ROTATOIRE spécifique c = grammes pour 100 cm ³ sol. | RÉFÉRENCES |
|---|---|-----------------------------------|--|---|------------|
| Acétyltétrosides : | | | | | |
| <i>Lanatanglucoside A</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digitoxigénine. | 3 digitoxose. 1 glucose. | 225 | $[\alpha]_D^{20} = +31.4$. c = 1,87 alcool à 25°. | (26). |
| <i>Lanatanglucoside B</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Gitoxigénine. | 2 digitoxose. 1 glucose. | 500-600 | $[\alpha]_D^{20} = +36.7$. c = 1,8 alcool à 25°. | (26). |
| <i>Lanatanglucoside C</i> (<i>Lanadigénine</i>) C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digoxigénine. | 2 digitoxose. 1 glucose. | 1.500-2.000 | $[\alpha]_D^{20} = +32.5$. c = 1,85 alcool à 25°. | (26, 32). |
| Tétrosides : | | | | | |
| <i>Purpuranglucoside A</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digitoxigénine. | 2 digitoxose. 1 glucose. | " | " | (28). |
| Triosides : | | | | | |
| <i>Digitoxine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digitoxigénine. | 3 digitoxose. | " | $[\alpha]_D^{20} = +47.2$. c = 5 chloroforme. | (2, 29). |
| <i>Gitoxine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Gitoxigénine. | 3 digitoxose. | Très peu soluble. | $[\alpha]_{-50}^{20} = +39.5$. c = 1 pyridine. | (30, 31). |
| <i>Digoxine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digoxigénine. | 3 digitoxose. | Très peu soluble. | $[\alpha]_{-50}^{20} = +43.3$. c = 1,5 pyridine. | (18). |
| Diosides. | | | | | |
| <i>Gitalline</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Gitalligénine (Hydrate de gitoxigénine). | 2 digitoxose. | Soluble. | Nul. | (33). |
| <i>Digitalicérine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Digitaligénine (Gitoxigénine - 2H ₂ O). | 1 digitalose. 1 glucose. | Presque insoluble. | Dér. acétylé lévogyre. | (32, 34). |
| <i>K. Strophanthine</i> ? C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Strophanthidine = Cymarigénine. | 1 cymarose. 1 glucose. | Insoluble. | $[\alpha]_D^{20} = +32.6$. c = 0,97 eau. | (35). |
| <i>Scillarène A</i> (C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀) | Scillaridine A. | 1 rhamnose. 1 glucose. | Presque insoluble. | $[\alpha]_D^{20} = -71.1$. c = 2,38 alcool à 75°. | (36). |
| Monosides : | | | | | |
| <i>Ovalbine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Non isolable. | 1 rhamnose. | 30.000 | $[\alpha]_D^{20} = -39.6$. c = 1 eau. | (37 à 39). |
| <i>Cymarine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Cymarigénine. | 1 cymarose. | Très soluble. | $[\alpha]_D^{20} = +37.8$. c = 4,94 chloroforme. | (35, 40). |
| <i>Périplogymarine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Périplogénine. | 1 cymarose. | Très peu soluble. | $[\alpha]_D^{20} = +29.4$. c = 0,94 alcool à 95°. | (41, 42). |
| <i>Sarmentocymarine</i> C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀ | Sarmentocymarigénine. | 1 sarmentose. (6-m. cymarose). | Assés soluble. | $[\alpha]_D^{20} = -42.5$. c = 1,91 méthanol. | (42, 44). |

phosphorique à 83 % en présence de vanilline (2 cm³ d'acide, 1 milligr. de glucoside, quelques cristaux de vanilline, trois à cinq minutes de chauffage au bain-marie bouillant); la digitoxine pure dans ces conditions ne donne qu'une coloration brune; la coloration rouge violacé seule disparaît par addition d'eau. Avec les digitalines cristallisées

TABLEAU II. — *Aglucoses des glucosides cardiotoniques.*

| NOM DE LA GÉNINE | FORMULE | NOMBRE d'oxydhydryles libres | POINT de fusion (corrigé) | POUVOIR rotatoire spécifique | RÉFÉRENCES |
|-------------------|--|------------------------------|---------------------------|--|------------|
| Digitoxigénine. | C ²² H ³⁴ O ⁴ | 2 | 250° | $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$. c = 1,38 méthanol. | (26). |
| Gitoxigénine. | C ²² H ³⁴ O ⁵ | 3 | 232° | $[\alpha]_D^{20} = +36^{\circ}$. c = 0,97 méthanol. | (26). |
| Digoxigénine. | C ²² H ³⁴ O ⁵ | 3 | 222° | $[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$. c = 1,04 méthanol. | (26). |
| Périplogénine. | C ²² H ³⁴ O ⁴ | 3 | ? | $[\alpha]_D^{27} = +31^{\circ}5$. c = 1,04 éthanol. | (42). |
| Sarmentoxigénine. | C ²² H ³⁴ O ⁵ | 3 | 266° | $[\alpha]_D^{20} = +24^{\circ}5$. c = 0,51 alcool à 95°. | (43). |
| Cymarigénine. | C ²⁰ H ³⁰ O ⁴ | 3 et 1 — CHO | 230° | $[\alpha]_D^{25} = +43^{\circ}$. c = 2,8 méthanol. | (45). |
| Scillaridine A. | C ²² H ³⁴ O ³ | 1 | 245°-250° | $[\alpha]_D^{20} = -62^{\circ}7$. c = 0,78 alcool-chlorof. | (36). |

lévogyres ou faiblement dextrogyres cette réaction s'est toujours montrée positive.

A titre de comparaison, nous avons réuni dans le tableau I la composition, la solubilité dans le chloroforme et le pouvoir rotatoire des glucosides cardiotoniques les mieux connus, susceptibles d'accompagner la digitaline cristallisée du commerce ou d'être employés comme succédanés de celle-ci. Le tableau II montre les rapports des principales génines et la parenté de ces glucosides qui forment un groupe bien délimité par ses propriétés chimiques et pharmacodynamiques. Il ressort de l'examen de ces tableaux que le digitoxoside se distingue essentiellement par un double caractère : sa grande solubilité dans le

chloroforme et un pouvoir rotatoire dextrogyre moyen; le glucoside cardiotonique qui s'en rapproche le plus est la cymarine : presque aussi soluble et un peu plus dextrogyre, elle possède une activité pharmacodynamique comparable; elle donne de même la réaction de KELLER-KILIANI, mais fournit en plus la réaction de LIEBERMANN du cholestérol.

Nos recherches confirment donc l'existence d'une digitaline cristallisée bien définie; son pouvoir rotatoire spécifique, facile à déterminer, à quelques dixièmes de degré près, très sensible à l'influence des impuretés éventuelles, est le plus sûr critère de sa pureté.

RAYMOND CHARONNAT.

LOUIS DEGLAUDE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. CLOETTA. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1920, **58**, p. 113.
- [2] A. WINDAUS et C. FRESE. *D. ch. G.*, 1925, **58**, p. 2503.
- [3] RAYMOND-HAMET. *C. R.*, 1929, **188**, p. 461.
- [4] V. HASENFRATZ. *C. R.*, 1931, **192**, p. 366.
- [5] G. FAVREL. *Bull. Sc. Pharm.*, 1913, **20**, p. 389.
- [6] P. R. *Union Pharm.*, 1923, **64**, p. 66.
- [7] C.-A. NATIVELLE. *J. Pharm. Chim.*, 1869, [4], **9**, p. 255.
- [8] H. KILIANI. *Arch. Pharm.*, 1896, **234**, p. 481.
- [9] O. SCHMIEDEBERG. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1874, **3**, p. 16.
- [10] O. SCHMIEDEBERG. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1883, **16**, p. 162.
- [11] A. ARNAUD. *C. R.*, 1889, **109**, p. 679.
- [12] A. ARNAUD. *C. R.*, 1889, **109**, p. 701.
- [13] H. KILIANI. *Arch. Pharm.*, 1895, **233**, p. 311.
- [14] H. KILIANI. *D. ch. G.*, 1898, **31**, p. 2454.
- [15] A. WINDAUS et G. STEIN. *D. ch. G.*, 1928, **61**, p. 2436.
- [16] W. A. JACOBS et E. L. GUSTUS. *J. biol. Chem.*, 1928, **78**, p. 573.
- [17] A. WINDAUS, K. WESTPHAL et G. STEIN. *D. ch. G.*, 1928, **61**, p. 1847.
- [18] S. SMITH. *J. chem. Soc.*, 1930, **133**, p. 508.
- [19] DE LAET. *L'identification médico-légale des alcaloïdes par la spectrographie*, Bruxelles, 1921.
- [20] V. BRUSTIER. *Bull. Soc. Chim.*, 1926, [4], **39**, p. 1527.
- [21] RAYMOND-HAMET. *Rev. Pharm. Thérap. exp.*, 1933, **2**, p. 268.
- [22] C.-A. FRANÇOIS-FRANCK. *Bull. Acad. Méd.*, 1895, [2], **34**, p. 17.
- [23] G. BARDEY. *Les nouveaux Remèdes*, 1890, **6**, p. 303 et 329.
- [24] PH. LAFON. *Etude pharmacologique et toxicologique de la digitaline*, BAILLIÈRE, 1886.
- [25] J. LÉVY et R. CAHEN. *Paris Médical*, 1929, **19**, p. 587; *Bull. Sc. Pharm.*, 1931, **38**, p. 90.
- [26] A. STOLL et W. KREIS. *Helv. chim. A.*, 1933, **16**, p. 1049.
- [27] A. PETIT et POLONOWSKI. *Bull. Thérap.*, 1897, **134**, p. 748; *Répert. Pharm.*, 1898, [3], **10**, p. 37; *Pharm. Zeitg.*, 1897, **43**, p. 454.
- [28] A. STOLL et W. KREIS. *C. R.*, 1933, **196**, p. 4742; *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, p. 321.
- [29] R. CHARONNAT et L. DEGLAUDE. *C. R.*, 1934, **198**, p. 476.
- [30] A. WINDAUS et G. SCHWANTE. *D. ch. G.*, 1925, **58**, p. 1515.
- [31] S. SMITH. *J. chem. Soc.*, 1931, **134**, p. 23.
- [32] C. MANNICH, P. MOHS et W. MAUSE. *Arch. Pharm.*, 1930, **268**, p. 453. — P. MOHS. *Arch. Pharm.*, 1933, **271**, p. 393.

- [33] H. KILIANI. *Arch. Pharm.*, 1914, **252**, p. 13.
- [34] A. WINDAUS, A. BOHNE et A. SCHWIEGER. *D. ch. G.*, 1924, **57**, p. 1386.
- [35] W. A. JACOBS et A. HOFFMANN. *J. biol. Chem.*, 1926, **67**, p. 609; 1926, **69**, p. 153.
- [36] A. STOLL, E. SUTER, W. KREIS, B. B. RUSSEMAKER, A. HOFMANN. *Helv. chim. A.*, 1933, **16**, p. 703.
- [37] A. ARNAUD. *C. R.*, 1898, **126**, p. 346.
- [38] H. THOMS. *Ber. d. pharm. G.*, 1904, **14**, p. 104.
- [39] W. A. JACOBS et N. M. BIGELOW. *J. biol. Chem.*, 1932, **96**, p. 617.
- [40] A. WINDAUS et L. HERMANN. *D. ch. G.*, 1915, **48**, p. 979.
- [41] E. LEHMANN. *Arch. Pharm.*, 1897, **235**, p. 157.
- [42] W. A. JACOBS et A. HOFFMANN. *J. biol. Chem.*, 1928, **79**, p. 519.
- [43] W. A. JACOBS et A. HEIDELBERGER. *J. biol. Chem.*, 1929, **84**, p. 765.
- [44] W. A. JACOBS et N. M. BIGELOW. *J. biol. Chem.*, 1932, **96**, p. 353.
- [45] W. A. JACOBS et A. HEIDELBERGER. *J. biol. Chem.*, 1922, **54**, p. 233.

Querelle de mots : digitaline ou digitoxine?

Dans l'article précédent, nous avons dû employer concurremment les termes digitaline et digitoxine; écho des controverses élevées, il y a quarante ans, sur les qualités comparées de la digitaline cristallisée et de la digitoxine allemande, beaucoup de pharmacologues français condamnant l'usage du dernier nom. La priorité de la découverte de la digitaline cristallisée n'étant plus contestée par personne, est-il indispensable de maintenir le mot digitaline adopté par NATIVELLE contre celui de digitoxine proposé par SCHMIEDEBERG? Ce n'est pas douteux pour RAYMOND-HAMET qui, dans une étude critique fort intéressante sur « L'état actuel de la chimie de la digitale » (¹), proteste également contre la prétention de WINDAUS de substituer aux appellations anhydrodigitaline (KRAFT), bigitaline (CLOETTA), basées sur des hypothèses inexactes, la dénomination gitoxine; il apporte des arguments d'antériorité, de convenance et fait appel à des conventions.

Le mot digitaline n'a pas été créé par NATIVELLE, mais pris dans le domaine public; d'après WEHMER (²), il serait en usage depuis 1829; il a servi d'abord à désigner des préparations qui ne sont pas plus des principes définis que la cynarine de l'artichaut, l'évonymine du fusain noir pourpré; le mot digitoxine n'a jamais désigné, dans les mémoires de chimie végétale, qu'un principe immédiat, très sensiblement pur. On a fait un grand abus du terme digitaline; pour l'usage commercial, le nom d'une marque définit la qualité du produit; pour l'usage scientifique, il faut éviter d'employer sous le même nom vulgaire des substances variées; l'épithète cristallisée est assez mal choisie pour la digitaline dont la cristallisation est souvent indistincte; *digitalinum*

1. RAYMOND-HAMET. *Progrès médical*. 1933, p. 817 et 1005.

2. WEHMER. *Die Pflanzenstoffe*, Léna. 1911, p. 701.

crystallisatum n'est pas plus de la digitaline cristallisée que *digitalinum verum* n'est de la digitaline vraie.

RAYMOND-HAMET rappelle les règles de la nomenclature botanique codifiées au Congrès national de Vienne, en 1912 : « Nul n'est autorisé à rejeter, changer ou modifier un nom sous prétexte qu'il est mal choisi, qu'il n'est pas agréable, qu'un autre est meilleur ou plus connu. » En fait, les sciences naturelles donnent souvent l'exemple d'un remaniement continu des dénominations. Pour le chimiste, ce qui importe avant tout, c'est de désigner les rapports des substances apparentées ; dans l'ignorance de ces rapports un nom de fantaisie, simple, comme gitoxine, est préférable à un nom incorrect, anhydrodigitaline, à un terme qui peut être la source de confusions, bigitaline. Le temps n'est pas loin où l'on pourra établir à partir du squelette fondamental des génines une nomenclature rationnelle ; mais les noms empiriques plus simples ne seront pas abandonnés. S'il est naturel de conserver le mot digitaline dans les marques commerciales, pour l'enseignement le maintien des noms demandés par RAYMOND-HAMET n'apporte pas la clarté dont se pare l'esprit français ; on en jugera en dressant la liste des principaux glucosides de la digitale avec leurs génines (en italique les noms selon la tradition).

GLUCOSIDES

GÉNINES

| | |
|--------------------------|---|
| <i>Digitaline</i> | = digitoxine dérivée de <i>digitoxigénine</i> . |
| <i>Anhydrodigitaline</i> | = gitoxine dérivée de <i>anhydro-gitaligénine</i> = gitoxigénine. |
| <i>Digitaléine</i> | = digitonine dérivée de <i>digitogénine</i> . |

La dénomination des glucosides est ici réglée par celle des produits d'hydrolyse, et cette nomenclature a été faite au delà du Rhin ; il faut réserver l'amour-propre national pour de meilleures occasions. D'ailleurs, en toute rigueur, ce n'est pas le mot digitoxine plus que le mot digitaline qu'il faut adopter ; en conformité avec des décisions internationales, on doit prendre digitoxoside, comme nos amis les Belges l'ont déjà fait pour leur nouvelle pharmacopée.

RAYMOND CHARONNAT.

LOUIS DEGLAUDE.

Les baumes du Pérou du commerce ; leurs essais.

Le baume du Pérou (*), dont le principal pays producteur est le San Salvador, fut connu en Europe au XVI^e siècle, comme en font foi les

1. On trouvera plus de détails et une importante bibliographie dans ma *Thèse de Doctorat de l'Université de Paris* (Pharmacie) intitulée « Les baumes du Pérou du commerce (Leurs essais) ». Paris, 1933, 65 pages, Les Éditions Véga, 43, rue Madame.

bulles des papes PIE IV en 1562 et PIE V en 1573 autorisant l'emploi de ce baume pour le Saint-Chrême.

La zone d'exploitation de l'arbre producteur (*Myroxylon Balsamum* L. var. *peruifera* TSCHIRCH ou *Myroxylon Pereiræ* KLOTZSCH) est située entre 13°35' et 14°10' de latitude nord, 89° et 89°40' de longitude ouest (méridien de Greenwich). Le territoire ainsi délimité est situé dans la République de San Salvador. L'habitat des arbres à baume est à l'intérieur des terres, sur des hauteurs de 300 à 700 mètres, en terrain volcanique. Les arbres vivent en petits boqueteaux ou isolés.

L'extraction du baume a été maintes fois décrite; elle se fait, en somme, selon une technique rappelant le gemmage des pins dans les Landes. On peut compter qu'une centaine d'arbres donnent 150 à 250 K^{os} de baume par an. Le principal entrepôt de baume est à San Julian, au San Salvador, l'exportation se faisant par le port d'Acajutla sur le Pacifique. Le produit arrive en Europe en estagnons carrés de 25 K^{os}, réunis par deux dans des caisses en bois. L'importation se fait surtout par Hambourg, Londres et Le Havre.

Le baume du Pérou a été l'objet de nombreux travaux se proposant soit d'établir sa composition chimique, soit de déceler ses très nombreuses falsifications. En ce qui concerne le premier point, les données certaines peuvent se résumer ainsi :

Composition chimique du baume du Pérou.

| | | |
|--|---|--|
| 1 ^{re} Partie résineuse 20 à 28 % : | { | « Pérurésinotannol » libre. |
| | | Acide cinnamique libre. |
| 2 ^{de} Cinnaméine 32 à 65 % : | { | Ester de l'acide cinnamique et du « pérurésinotannol » $C^6H^5 - CH = CH - CO.O - C^{10}H^{15}O^{12}$ |
| | | Benzoate de benzyle . . . 60 parties. |
| 3 ^{es} Autres corps très variables : | { | Cinnamate de benzyle . . . 40 parties. |
| | | Acide cinnamique libre. |
| | | Acide benzoïque libre (contesté). |
| | | Vanilline (jusqu'à 2 %). |
| | | Farnésol et nérolidol (péraviol). Alcool à odeur de narcisse. |

Il faut remarquer l'absence de cinnamate de cinnamyle.

Le deuxième point est toujours à l'étude et le sera encore longtemps, car les falsifications sont aussi anciennes que l'introduction du baume dans la thérapeutique et elles évoluent avec les progrès de la chimie. Il existe d'ailleurs sur le marché des baumes dits « synthétiques » et en particulier le « pérugène » qui est complètement artificiel.

En 1913, K. DIETERICH [2], à la suite d'autres mémoires, publia un long article sur la distinction du baume vrai de l'artificiel. Pour chaque échantillon l'auteur ne fit pas moins de neuf dosages et vingt-sept essais qualitatifs ou réactions colorées.

W. SCHNEITER [3], en vue de la rédaction de la 5^e édition de la Pharmacopée helvétique, a repris l'étude critique de tous les essais et dosages proposés, et d'après lui le contrôle complet d'un baume repose sur trois catégories d'épreuves :

1^o Épreuves organoleptiques : odeur, fluidité, couleur;

2^o Épreuves qualitatives : au nombre de quatorze;

3^o Épreuves quantitatives : densité, indice d'acidité, indice de saponification, dosage de la cinnaméine, indices de saponification et d'iode de celle-ci.

Enfin, au cours même de notre travail, E. M. SMELT [4] publia une étude sur le sujet et dans laquelle il préconise dix « tests » :

Essai à l'éther de pétrole; odeur; essais à l'anhydride acétique, à l'acide nitrique et à l'acétate de cuivre; solubilités dans l'alcool à 90° et le sulfure de carbone; essai à l'hydrate de chloral; poids spécifique; pourcentage en cinnaméine et son indice de saponification.

Le baume du Pérou figure au *Codex medicamentarius* de 1638, dans une énumération de produits entrant dans la préparation des *Trochisci Hedychroi* et en tête du chapitre *Olea*. Il entre au Codex de 1732 dans la formule de cinq préparations et depuis lors il est demeuré dans toutes les éditions successives de la Pharmacopée française.

Il est actuellement inscrit dans toutes les Pharmacopées étrangères que nous avons pu consulter, soit 19, et le tableau suivant schématise les données les plus importantes :

Le baume du Pérou dans les Pharmacopées.

| PHARMACOPÉES | ÉDITIONS | ANNÉE | CINNAMÉINE % | INDICE de saponification de la cinnaméine | INDICE d'acide du baume |
|------------------------|-----------------|-------|-----------------|--|-------------------------------|
| Allemande | 6 ^e | 1926 | 56 | 235-255 | 0 |
| Anglaise | 6 ^e | 1932 | 53 | 235 | 0 |
| Argentine | 3 ^e | 1928 | 60 à 75 | 0 | 0 |
| Autrichienne | 8 ^e | 1906 | 56 | 236 | 0 |
| Belge | 4 ^e | 1930 | 56 | + | 0 |
| Danoise | 8 ^e | 1933 | 55 | 235-255 | 0 |
| Espagnole | 8 ^e | 1930 | 0 | 0 | 0 |
| Etats Unis | 10 ^e | 1926 | 56 | 235-238 | + |
| Finlandaise | 5 ^e | 1914 | 56 | 234 | 0 |
| Française | Supplément. | 1920 | 52 à 56 | 0 | 0 |
| Hollandaise | 5 ^e | 1926 | 55 à 80 | 235-250 | + |
| Hongroise | 3 ^e | 1909 | 56 | 0 | 0 |
| Italienne | 5 ^e | 1929 | 57 à 60 | 224,6 | + |
| Japonnise | 4 ^e | 1922 | 56 | + | 0 |
| Mexicaine | 5 ^e | 1930 | 60 à 61 | 224,6 | 0 |
| Norvégienne | 1 ^e | 1913 | 55 | 234 | 0 |
| Portugaise | » | 1876 | 0 | 0 | 0 |
| Roumaine | 4 ^e | 1926 | 57 à 60 | + | 0 |
| Suédoise | 10 ^e | 1925 | 55 | 234 | 0 |
| Suisse | 4 ^e | 1907 | 60 | 235 | + |

Les divers essais et dosages que nous avons effectués ont porté sur trente-six échantillons différents dont un était déclaré artificiel. La provenance de ces baumes est très diverse. Certains viennent de droguistes et d'autres d'importateurs « directs ». Leur origine ne nous est garantie que par la bonne foi des vendeurs.

Quelques échantillons présentent cependant un intérêt particulier. Le baume n° 12 provient de la collection de Matière médicale; c'est ce produit que le professeur GUBOURT appelait *baume du Pérou Noir*. Il est brun foncé et très aromatique. Son arrivée au Musée de Matière médicale daterait de 1834 environ.

A côté de ce baume, il faut noter une sorte de calebasse portant le n° 22, et qui contient un produit dur, aromatique, cédant difficilement au couteau. G. PLANCHON [5], dans son *Histoire naturelle des drogues simples*, cite cet échantillon et estime qu'il se rapprocherait plutôt du baume de Tolu. Il l'appelle néanmoins *baume du Pérou sec*.

Le baume n° 18 appartient à la collection du laboratoire de Pharmacie galénique. Sa couleur est très foncée et sa consistance un peu épaisse. Cet échantillon doit aussi être assez ancien.

Le baume n° 33 nous a été donné pour du baume brut, tel qu'il arrive des lieux de récolte avant épuration. Sa consistance est assez épaisse. On distingue dans sa masse quelques débris d'écorce.

Enfin le baume n° 31, originaire de Hambourg, porte sur son étiquette la mention « *baume artificiel* ». Il est de couleur brun très foncé, presque noire. Sa consistance est visqueuse. Il est peu aromatique.

I. — ESSAIS

Nous avons procédé systématiquement à deux séries d'essais : a) *essai au chloral*; b) *essai à l'éther de pétrole*.

a) *L'essai au chloral* est indiqué dans les Pharmacopées : allemande, belge, britannique, espagnole, hollandaise, italienne, japonaise, suisse.

On prescrit de mélanger 1 gr. de baume à la solution obtenue avec 3 gr. d'hydrate de chloral et 2 gr. d'eau. Le mélange, après agitation, doit rester limpide. Cet essai vise la présence des huiles fixes.

L'essai a été positif pour les baumes suivants : 7, 9, 14, 15, 23, 34. Pour les échantillons 1, 2, 3, 4, la dissolution se fait assez bien, mais après quelques minutes il se forme un précipité abondant.

Les autres ne se dissolvent pas. D'après cela 6 baumes seraient satisfaisants, 4 suspects et 16 mauvais.

b) *L'essai à l'éther de pétrole* figure à la Pharmacopée allemande (6^e édition).

On le pratique en versant dans un tube à essai V gouttes de baume et en

ajoutant 6 cm³ d'éther de pétrole. Le baume vrai se colle aux parois du tube à essai et ne cède rien à l'éther de pétrole.

14 échantillons ont donné un résultat satisfaisant.

Ce sont les baumes 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 20, 21, 24, 30, 33, 35, 36.

Les autres ont abandonné une partie plus ou moins grande à l'éther de pétrole ou bien se sont divisés en grumeaux.

Donc, parmi les divers échantillons, seul le baume 7 et peut-être les numéros 2, 3 et 4 ont satisfait simultanément aux deux essais.

En plus de ces deux essais, nous avons tenté aussi l'action des rayons ultra-violets sur la cinnaméine, au moyen d'une lampe GALLOS à vapeur de mercure munie d'un écran de WOOD.

Les divers échantillons de cinnaméine soumis à cet examen n'ont montré aucune fluorescence notable.

II. — DOSAGES

Nous n'avons pratiqué sur tous nos échantillons que les trois séries de dosages qui paraissent les plus justifiées :

- a) Détermination du pourcentage en cinnaméine;
- b) Indice de saponification de la cinnaméine;
- c) Indice d'iode de la cinnaméine.

a) DÉTERMINATION DU POURCENTAGE EN CINNAMÉINE.

Dans une première série de dosages, nous avons opéré en suivant exactement la méthode du Codex français (Supplément de 1920), en prenant 2 gr. 50 de baume, 2 cm³ de lessive de soude diluée à 15 %, 2 cm³ 3 d'eau distillée, puis on ajoute 30 cm³ d'éther et on agite. On soutire après séparation la couche aqueuse alcaline et on lave l'éther avec 3 cm³ d'eau distillée employée en trois fois. L'éther est évaporé, le résidu séché à 100° pendant une demi-heure et pesé après refroidissement.

Le mélange baume, soude et éther étant parfois difficile à réaliser d'une façon homogène, nous avons pensé qu'il serait avantageux d'opérer en présence d'une plus grande quantité d'éther.

Nous avons d'ailleurs constaté que le résidu de l'opération conduite selon le Codex, épuisé une deuxième fois avec 15 cm³ d'éther, en suivant la même technique (évaporation et dessiccation à + 100°) laissait un résidu notable de cinnaméine, de 1,5 à 3 % en plus. Nous avons donc fait une nouvelle série de dosages en employant 45 cm³ d'éther au lieu de 30 cm³. Le dosage s'effectue plus rapidement et l'épuisement est plus complet.

En outre, ultérieurement nous avons déterminé les pourcentages de cinnaméine en opérant sur des prises d'essai de baume beaucoup plus

fortes qu'il n'est indiqué au Codex (10 à 13 gr.). Les quantités de lessive de soude diluée à 15 % et d'eau distillée étaient accrues dans les mêmes proportions, et le mélange s'effectuait beaucoup plus aisément qu'en partant de petites quantités.

Le dosage est pratiqué dans une ampoule à robinet de 1 litre de capacité.

Avant l'addition d'éther, il est indispensable d'obtenir un mélange bien homogène du baume, de la soude et de l'eau, car, sans cette précaution, l'addition d'éther a pour résultat de coller le baume non dissous aux parois de l'ampoule et il est presque impossible, par la suite, de l'en détacher.

Les baumes ne se comportent pas tous de façon identique. La couche aqueuse alcaline sous-jacente à la couche éthérée est très rarement colorée en violet comme l'indique le Codex. Le plus souvent cette partie aqueuse se colore en jaune verdâtre, ou en brun rouge.

La séparation de la partie aqueuse est parfois lente à s'effectuer. Un repos de plusieurs heures a souvent été nécessaire pour obtenir une bonne séparation.

Il est important de laver jusqu'à neutralité l'éther chargé de cinnaméine. Ce but est atteint par des lavages successifs à l'eau distillée additionnée de quelques gouttes de solution alcoolique de phénolphthaleïne et jusqu'à disparition de la coloration rouge.

La neutralisation est d'une importance très grande quand on recherche l'indice de saponification ou l'indice d'iode. Pour avoir négligé cette précaution, nous avons trouvé pendant un certain temps des indices tout à fait discordants.

Le temps de dessiccation à l'étuve a été l'objet de quelques vérifications. Le temps prescrit au Codex (une demi-heure) est suffisant. Des pesées effectuées après une heure puis une heure et demie de séjour à l'étuve n'ont pas montré de variations de poids notables.

Les pourcentages en cinnaméine que nous avons déterminés oscillent entre 24 et 67,8 %.

Le baume artificiel accuse une teneur de 66 % en cinnaméine, conforme aux exigences de la Pharmacopée allemande; le baume GUIBOURT 67,8.

Voici le tableau des résultats dans lequel les échantillons sont rangés par ordre croissant de la teneur en cinnaméine :

| BAUME | POURCENTAGE en cinnaméine | BAUME | POURCENTAGE en cinnaméine |
|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| N° 22 | 24,4 | N° 35 | 45,8 |
| N° 25 | 45,3 | N° 24 | 47,6 |
| N° 7 | 45,5 | N° 26 | 47,9 |
| N° 27 | 45,7 | N° 29 | 48 |

| BAUME | POURCENTAGE en cinnaméine | BAUME | POURCENTAGE en cinnaméine |
|-----------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| N° 15 | 48,4 | N° 19 | 54,7 |
| N° 30 | 48,8 | N° 32 | 56 |
| N° 28 | 49 | N° 6 | 57 |
| N° 14 | 49,7 | N° 18 | 57,1 |
| N° 36 | 49,7 | N° 3 | 58,2 |
| N° 33 | 49,9 | N° 4 | 58,4 |
| N° 10 | 50,2 | N° 34 | 59,1 |
| N° 8 | 51,3 | N° 1 | 61,6 |
| N° 13 | 52,1 | N° 17 | 62,1 |
| N° 11 | 53,4 | N° 5 | 62,3 |
| N° 16 | 53,7 | N° 2 | 62,3 |
| N° 20 | 54,3 | N° 9 | 65,3 |
| N° 21 | 54,3 | N° 31 (artificiel) . . | 66 |
| N° 23 | 54,5 | N° 12 (GUBOURT) . . | 67,8 |

Après cette opération, on constate que les seize premiers baumes ont une teneur manifestement trop faible en cinnaméine et seraient refusés par toutes les Pharmacopées et que, d'après le Supplément de 1920 de la Pharmacopée française, les baumes 13, 11, 16, 20, 21, 23, 19, 32 seraient seuls officinaux, puisque la teneur demandée doit être de 52 à 56 %; sans doute les auteurs ont-ils voulu, par ces chiffres, demander un minimum ou exprimer des valeurs moyennes, car, d'après les expériences « de référence » de THOM et MANNICH [6], les vrais baumes renferment 64 %.

b) INDICE DE SAPONIFICATION DE LA CINNAMÉINE.

L'indice de saponification a été effectué sur des prises d'essais de 0,20 à 0,25 gr.

La technique employée est la suivante : la prise d'essai est mise en solution avec 5 cm³ d'alcool à 90°, puis additionnée de 10 cm³ de potasse alcoolique N/2 et de 11 gouttes de solution alcoolique de phénolphthaléine. La fiole contenant l'échantillon est reliée à un réfrigérant à reflux et placée sur un bain-marie bouillant. L'ébullition est maintenue une demi-heure.

Après refroidissement, la potasse non combinée est titrée au moyen d'acide chlorhydrique N/2.

On en déduit la quantité d'alcali nécessaire à la saponification. Le résultat est exprimé en milligrammes de potasse par gramme de substance.

Tous les indices ont été pris simultanément sur deux échantillons du même produit, la saponification étant faite dans les mêmes conditions, sur le même bain-marie.

Les deux dosages sont très souvent concordants. Quelques-uns diffèrent de 3 %.

Les chiffres trouvés sont compris entre 166 et 242,5. Le baume artificiel a pour indice 202,6, le baume de GUBOURT 200.

Voici d'ailleurs le tableau, par ordre croissant des indices, des résultats obtenus dans les deux dosages simultanés :

| BAUME | INDICE de saponification | BAUME | INDICE de saponification |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| N° 1 | 168 -164,5 | N° 29 | 210 -210 |
| N° 30 | 168,8-175,4 | N° 45 | 211,7-214,7 |
| N° 2 | 183,6-183,6 | N° 10 | 205,9-219,4 |
| N° 17 | 193 -193 | N° 23 | 213,1-213,1 |
| N° 21 | 193 -193 | N° 19 | 217,4-210,6 |
| N° 26 | 194,1-194,1 | N° 24 | 215,3-215,5 |
| N° 16 | 195,5-195,5 | N° 5 | 216,4-216,4 |
| N° 12 (GUBOURT) | 196,6-205,4 | N° 14 | 217,3-217,3 |
| N° 25 | 198,1-202 | N° 20 | 218,7-221,3 |
| N° 22 | 202 -202 | N° 7 | 223,5-220 |
| N° 31 (artificiel) | 202,6-207,6 | N° 34 | 221,9-221,9 |
| N° 18 | 200,8-206,9 | N° 43 | 220,3-224 |
| N° 33 | 204 -204 | N° 11 | 225,5-225,5 |
| N° 3 | 210 -203,5 | N° 8 | 227 -227 |
| N° 27 | 208,9-206,4 | N° 36 | 231,1-231,1 |
| N° 28 | 207,4-207,4 | N° 35 | 234,7-234,7 |
| N° 4 | 207,5-207,5 | N° 32 | 237,6-237,6 |
| N° 9 | 216,3-200,8 | N° 6 | 242,3-242,5 |

D'après la Pharmacopée la plus récente, celle de Grande-Bretagne de 1932, on devrait exiger de la cinnaméine un indice de saponification supérieur ou au moins égal à 235, c'est-à-dire que deux de ces baumes, 32 et 6, seraient seuls acceptables. La Pharmacopée française n'indique pas cet essai.

c) INDICE D'IODE DE LA CINNAMÉINE.

Cet indice ne figure dans aucune Pharmacopée. E. DIETERICH [7] indiquait en 1886 un indice d'iode après une heure de contact et donnait les chiffres 48 à 68,6. La seule référence un peu développée sur ce sujet est celle de H. R. JENSEN [8].

L'auteur ne donne pas de technique, mais il assure que le baume artificiel est caractérisé par un indice d'iode nul ou très bas, en particulier lorsque la cinnaméine artificielle est formée de benzoate de benzyle, tandis que le baume vrai a un indice de 30 à 35.

ENZ [9] indique des valeurs de 9 à 10 et 0,836 et 2,03 pour le « pérugène », alors que K. DIETERICH [2] trouva 7,48-7,91 pour les baumes purs, mais 10,6-10,74 pour du « pérugène ».

AUFRECHT [10], ENZ [9], K. DIETERICH [2] ont effectué directement l'indice d'iode sur le baume, mais, là aussi, les chiffres sont éminemment variables et vont de 40 à 70 pour AUFRECHT, 44,7 à 46 pour ENZ, 22 à 25,8

pour K. DIETERICH. Ces chiffres sont cités par SCHNEITER [3], qui fixe les chiffres de 23,8 à 23,5 pour le baume pur et 1,5 pour le baume artificiel et par un auteur roumain, M. DAVID [41], dans une monographie sur le baume du Pérou. Ce dernier donne comme indice d'iode le chiffre 55.

Nous avons déterminé l'indice d'iode selon la méthode de WIJS, dont la technique a été rappelée en 1928 par MM. R. DELABY et R. CHARONNAT [42].

Dans nos indices d'iode, la prise d'essai de cinnaméine est de 0,20 à 0,25 gr., on lui ajoute 5 cm³ de tétrachlorure de carbone, qui dissout parfaitement la cinnaméine et on mesure 10 cm³ de liqueur de WIJS. L'indice d'iode de la cinnaméine étant faible, la quantité de 10 cm³ est très largement suffisante. On procède comparativement avec 5 cm³ de tétrachlorure de carbone et 10 cm³ de liqueur iodée pour l'essai à blanc.

Les deux opérations simultanées sont effectuées dans des fioles coniques bouchées à l'émeri, d'une contenance de 1 litre.

Cela a pour but de faciliter l'agitation très énergique qui est nécessaire pour libérer l'iode retenu en solution dans le tétrachlorure de carbone, au moment du titrage par l'hyposulfite de soude.

Les deux vases sont laissés en repos à la lumière diffuse pendant une heure à la température du laboratoire; on ajoute alors 10 cm³ de solution d'iodure de potassium à 1/10, 100 cm³ d'eau et on titre l'iode restant avec de l'hyposulfite N/10, en présence d'empois d'amidon, qu'il est bon de n'ajouter qu'à la fin de l'opération, quand la coloration jaune du milieu est déjà très atténuée.

La coloration violette, obtenue par solution de l'iode dans le tétrachlorure, peut également servir d'indicateur.

Les indices sur la cinnaméine et le flacon témoin ont toujours été très concordants. L'écart a été très souvent inférieur à 1 %.

Les résultats obtenus sont très variables et les valeurs d'indice d'iode s'échelonnaient entre 0,04 et 43. Le baume artificiel donne un indice de 10,3 et le baume de GUBOURT, 34,2. Les baumes certifiés d'origine 33, 35 et 38.

Voici d'ailleurs le tableau par ordre croissant des indices d'iode :

| BAUME | INDICE d'iode | BAUME | INDICE d'iode |
|------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| N° 6 | 0,04 | N° 13 | 19,3 |
| N° 7 | 0,05 | N° 3 | 20,7 |
| N° 20 | 5 | N° 17 | 20,9 |
| N° 8 | 7,9 | N° 9 | 21,2 |
| N° 19 | 7,9 | N° 14 | 21,8 |
| N° 13 | 8,3 | N° 1 | 21,9 |
| N° 10 | 8,3 | N° 2 | 21,9 |
| N° 31 (artificiel) | 10,3 | N° 5 | 21,9 |
| N° 11 | 12,3 | N° 16 | 22,8 |
| N° 32 | 14,8 | N° 24 | 26,8 |
| N° 21 | 19,1 | N° 34 | 27,1 |

| BAUME | INDICE d'iode | BAUME | INDICE d'iode |
|---------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| N° 5 | 27,9 | N° 30 | 35,4 |
| N° 28 | 28,8 | N° 27 | 37,7 |
| N° 22 | 30 | N° 18 | 38,2 |
| N° 33 | 32,9 | N° 35 | 38,7 |
| N° 23 | 33,4 | N° 26 | 41,7 |
| N° 12 (GIBOURT) | 34,2 | N° 29 | 41,8 |
| N° 36 | 35,4 | N° 25 | 43 |

On constate cette fois que le baume 7 est certainement falsifié.

CONCLUSIONS

Les Pharmacopées des différents pays se sont efforcées de donner des caractères et des essais cherchant à limiter et à déceler les fraudes grossières, mais il ne semble pas que les essais indiqués soient très efficaces.

Les techniques figurant le plus souvent dans ces Pharmacopées sont, d'une part, un essai utilisant l'éther de pétrole, un autre une solution aqueuse concentrée d'hydrate de chloral, et d'autre part le dosage de la cinnaméine et l'indice de saponification de celle-ci.

Il résulte de cette étude, comme d'ailleurs de celles antérieures sur le même sujet, que :

1° Les essais empiriques au chloral et à l'éther de pétrole sont insuffisants à eux seuls pour garantir l'authenticité d'un baume ;

2° La détermination du pourcentage de la cinnaméine est une preuve illusoire de l'origine certaine d'un baume, car on peut ajouter de la cinnaméine synthétique à un baume épuisé ou ayant subi des manipulations frauduleuses ;

3° Les indices de saponification et d'iode déterminés sur la cinnaméine isolée sont également peu démonstratifs pour la raison précédente ;

4° Il est absolument indispensable, pour pouvoir fixer définitivement les caractères d'un baume authentique, que des échantillons nombreux et récoltés sur place, par une personne qualifiée, soient envoyés à des laboratoires spécialisés en vue d'une étude définitive.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BEAUGEARD (P.). Les baumes du Pérou du Commerce (Leurs essais). *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1933.
- 2) DIETERICH (K.). Kunst-balsam und echter Perubalsam. *Ber. d. deut. pharm. Ges.* 1913, **23**, p. 622-637.
- 3) SCHNEITER (W.). Kritische und experimentelle Prüfung der Wertbestimmung des Perubalsams. *Pharm. Acta Helv.*, 1927, **2**, p. 214-226, 240-243, 1928, **3**, p. 14-20.
- 4) SMELT (E. M.). A comparison of tests for balsam of Peru. *Quarterly Journ. and Y. B.*, 1932, **5**, p. 378-390.

- [5] GUIBOUT. Histoire naturelle des drogues simples. J. BAILLIÈRE et fils, Paris, 1876, 7^e édit. corrigée et augmentée par G. PLANCHON, 4 vol. in-8°, 3, p. 476.
- [6] THOMS (H.) et MANNICH (C.). Untersuchung der von Herr Dr. PREUSS aus San Salvador mitgebrachten Perubalsamsorten. *Ber. d. deut. pharm. Ges.*, 1900, 10, p. 321-324.
- [7] DIETRICH (E.). Balsame, Harze und Gummiharze. *Erstes Dezzennium der Helfenb-Ann.*, 1886-1895. Berlin. J. SPRINGER, 1897, p. 13, 14, 29.
- [8] JENSEN (H. R.). The analysis of Peru Balsam. *Pharm. Journ.*, 1913, 90, p. 210, 212 et 276.
- [9] ENZ (K.). Ueber Perubalsam und Perugen. In *Pharm. Ztg*, 1913, 58, p. 821.
- [10] AUFRECHT. Dr. EVERS' Balsam Peruvian Synthetic (Perugen). *Pharm. Ztg*, 1905, 50, p. 307.
- [11] DAVID (M.). Examenul metodelor propuse de Farmacopei, pentru dosarea cinameinei in balsamul de Peru. Alegerea unei metode. *Revista Farmaciei*, 1928, 39, p. 83-90.
- [12] DELABY (R.) et CHARONNAT (R.). Sur la détermination de l'indice d'iode, *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, 35, p. 692-698.

(Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris. Professeur : M. A. GORIS).

P. BEAUGEARD,

Docteur de l'Université (Pharmacie).

Analyse d'un baume du Salvador (« baume du Pérou ») authentique.

Dans le précédent article, M. P. BEAUGEARD a montré que, dans l'état actuel du marché, le baume du Pérou authentique n'arrivait qu'exceptionnellement jusqu'au « consommateur ». Sur la demande de M. le professeur A. GORIS et par l'intermédiaire de M. le professeur EM. PERROT, M. FÉLIX CHOUSSEY, ingénieur agronome à San Salvador, a bien voulu accepter la mission de faire parvenir au laboratoire un échantillon de baume présentant toutes garanties. Le récolteur a été M. S. GALLEGOS. Le produit est arrivé en France par la voie diplomatique, par les soins du Consulat de France au Salvador (1). L'envoi était accompagné d'un exemplaire du tome 4 de la *Flora salvadoreña*, publiée par le Ministère de l'Instruction Publique de la République du Salvador. La reproduction ci-après est tirée de ce livre et représente

1. Je remercie MM. les professeurs EM. PERROT et A. GORIS de leur aide bienveillante, et j'adresse à M. le Consul de France au Salvador, ainsi qu'à MM. FÉLIX CHOUSSEY et S. GALLEGOS, mes sincères remerciements et l'expression de ma vive reconnaissance.

une tige feuillée et portant un fruit du *Myroxylon Pereira* KLOTZSCH, provenant de l'herbier de F. GUOSSY.

La légende accompagnant cette photographie mentionne que, pratiquement, tout le baume du commerce mondial, improprement appelé « du Pérou », vient du Salvador : affirmation légitime, érigée en devise



Myroxylon Pereira KLOTZSCH (in *Flora salvadoreña*, t. 4, p. 36).

nationale, puisqu'elle figure sur les timbres de 20 centavos de la République.

Au moment où la révision de la Pharmacopée est à l'étude, j'ai pensé que l'analyse de ce baume présentait de l'intérêt. Pour cela, j'ai tenu compte, en particulier, des travaux de P. BEAUGEARD, W. SCHNEITER et E. SMELT⁽¹⁾, et soumis le produit aux essais indiqués dans la récente

1. Cf. p. 218.

Pharmacopée helvétique, 5^e édition, en langue allemande (1) de 1933.

Caractères organoleptiques : Liquide limpide, sirupeux, brun noirâtre en masse et brun rouge en couche mince. Odeur forte, agréable, vanillée. Saveur sucrée, puis amère.

Par action de l'air, après huit jours et par action immédiate de la chaleur, le produit reste liquide.

Densité : D_{17}^{17} : 1,1648. D_{20}^{15} : 1,1687. D_{20}^{15} : 1,1685.

Solubilité : Soluble en toutes proportions dans l'alcool absolu, le



Timbre de 20 centavos émission 1924-1926), agrandissement 4.

On lit : *Solo-el-Salvador-produce-el-Balsamo-del-Peru.*

chloroforme et l'acide acétique. Partiellement soluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le benzène.

Alcool à 90° : 2 cm³ sont solubles dans 1 cm³ d'alcool à 90°, la solution se trouble après addition de 10 vol. d'alcool à 90°.

Sulfure de carbone : 3 gr. mélangés à 1 gr de sulfure de carbone donnent une solution limpide, qui précipite par addition de 9 gr. de solvant. La résine précipitée est brune, et adhère aux parois du tube; la solution est limpide, jaune clair; elle donne par évaporation un résidu jaune, d'odeur fine de baume du Pérou, qui ne tarde pas à cristalliser (absence des baumes de copahu et de gaurjun).

Éther et éther de pétrole : 1 gr. de baume, pesé au milligramme, dans un ballon taré, est agité avec 10 cm³ d'éther, puis avec 5 cm³; les solutions éthérées réunies sont versées dans 60 cm³ d'éther de pétrole

1. *Pharmacopea helvetica*, 5^e éd., 1933, p. 450-452.

(Eb. : 30°-50°); il se produit un précipité blanc floconneux, qui, recueilli de suite sur un filtre taré, est lavé au moyen de 10 cm³, puis 5 cm³ d'éther. On obtient ainsi une masse brun clair, dont le poids est après dessiccation de 0 gr. 20, soit 20 % de la prise d'essai.

Les nouvelles solutions éthérées sont réunies et versées dans 60 cm³ d'éther de pétrole, le précipité blanc est recueilli comme précédemment; c'est une poudre presque incolore après dessiccation, dont le poids est de 0 gr. 0195, soit 1,95 % du poids de baume initial. Cet essai est conforme à la Pharmacopée helvétique.

Les solutions d'éther de pétrole et d'éther de l'essai précédent, réunies et évaporées au bain-marie, laissent un résidu possédant l'odeur de baume du Pérou. Deux gouttes de ce résidu donnent une solution limpide avec X gouttes d'alcool absolu. Trois gouttes du même résidu sont traitées par un mélange de 1 gr. de phénol et 2 cm³ de tétrachlorure de carbone dans une capsule; on soumet à des vapeurs de brome, dégagées d'une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone, placée dans une capsule voisine, le tout étant disposé sous un grand cristalliseur. La solution issue du baume se colore immédiatement en vert foncé et les bords en brun clair.

Éther de pétrole : On agite dans un tube à essai, pendant une demi-minute, IV gouttes de baume avec 6 cm³ d'éther de pétrole (Eb. : 30-50°), le baume se colle aux parois sous forme d'un vernis brun clair et ne donne pas trace de matière pulvérulente. L'éther de pétrole demeure rigoureusement limpide et incolore. Cette solution permet de constater l'absence des falsifications habituelles : huiles fixes, colophane, térébenthine, styrax, baumes de tolu, gurjun, copahu, résines et aldéhyde benzoïque.

Ainsi : 1 cm³ de solution est agité avec 5 cm³ d'une solution aqueuse à 1/1.000 d'acétate de cuivre, l'éther de pétrole ne se colore pas en bleu vert (absence de colophane) 4 cm³ de solution sont évaporés dans une petite capsule au bain-marie. Le résidu faible possède l'odeur agréable de baume du Pérou et non celle d'huiles grasses, de térébenthine, de styrax, de copahu ou d'aldéhyde benzoïque. Sur ce résidu, on ajoute X gouttes d'anhydride acétique, puis 11 gouttes d'acide sulfurique, il se produit une coloration violet-lilas. SMELT écrit que cette coloration serait due à la présence éventuelle de gurjun ou de baume artificiel, mais cet essai est très contesté par THOMS et UNGER⁽¹⁾ et par SCHNEITER.

Épreuve à l'acide azotique. — Cette épreuve, très recommandée par FROMME⁽²⁾, précisée par DIETZE⁽³⁾ consiste à agiter V gouttes de baume avec 6 cm³ d'éther de pétrole. On évapore dans une capsule 4 cm³ de solution et

1. H. THOMS et F. UNGER. Ueber Prüfungs-methoden der in das D. A. B. 6 aufgenommerren Artikel, Balsame. *Archiv der Pharm.*, 1926, 264, p. 606-613.

2. G. FROMME. Zur Bestimmung des Cinnamens Gehaltes in Perubalsam. *Jahresb. Gesar und Loretz in Halle*, 1912, p. 409.

3. F. DIETZE. Zur Prüfung des Perubalsams. *Pharm. Ztg*, 1923, 68, p. 349.

ajoute sur le résidu I ou II gouttes d'acide azotique à 25 % (SCHNEITER) ou de densité 1,42 (SMELT); il s'est produit une coloration verdâtre.

D'après FROMME et DIETZE, il devrait se développer une coloration jaune et une teinte verte, bleue ou rouge pourpre. KOK (1) et SCHNEITER, par contre, accordent peu de valeur à cette réaction et comme, eux, je pense qu'elle peut être abandonnée.

Épreuve à l'hydrate de chloral : 1 gr. de baume se dissout parfaitement dans une solution de 3 gr. d'hydrate de chloral dans 2 cm³ d'eau (absence d'huiles fixes).

Isolement et caractérisation de l'acide cinnamique : Dans un tube à essai, on porte à l'ébullition pendant une minute un mélange de 1 gr. environ de baume avec 20 cm³ d'eau distillée. On filtre à chaud. Par refroidissement, il se dépose des cristaux incolores que l'on recueille sur un filtre. Après dessiccation, ces cristaux fondent à 133°-134°; ils réduisent une solution aqueuse de permanganate de potassium à 3/1.000 en dégagant l'odeur caractéristique d'aldéhyde benzoïque.

Dosage de la cinnaméine.

1° selon P. BEAUGEARD :

| PRISE D'ESSAI en grammes | CINNAMÉINE pour 100 |
|-----------------------------|------------------------|
| 4,35 | 52,1 |
| 9,67 | 52,4 |

2° Selon la Pharmacopée helvétique 1933 :

| PRISE D'ESSAI en grammes | CINNAMÉINE pour 100 |
|-----------------------------|------------------------|
| 1,52 | 53,6 |
| 1,51 | 54 |

Ce taux est inférieur aux exigences de cette Pharmacopée qui demande au minimum 56 %.

Indice de saponification de la cinnaméine :

| PRISE D'ESSAI en grammes | INDICE de saponification |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 0,2335 | 246 |
| 0,2595 | 243 |
| 0,2600 | 243 |
| 0,3135 | 237 |
| 0,6275 | 239 |
| 0,6390 | 237 |

Pour avoir une saponification complète, si on utilise 10 cm³ de solution alcoolique de potasse N/2 et porte à l'ébullition une demi-heure, il est ainsi nécessaire d'opérer sur 0 gr. 25 environ.

1. J. Kok. Het aantoonen van Kunstbalsam in Balsamum Peruvianum. *Pharm. Weekbl.*, 1931, 68, p. 32-33.

Indice d'iode de la cinnaméine selon WISS :

| PRISE D'ESSAI en grammes | INDICE d'iode |
|-----------------------------|------------------|
| 0,2090 | 36,4 |
| 0,2180 | 35,8 |
| 0,2332 | 36,7 |

CONCLUSIONS

Le baume du Salvador analysé est conforme, dans l'ensemble, aux données sur les baumes d'origine certaine. Il est donc possible d'obtenir un baume pur.

La République du Salvador, malgré les stations naturelles du Nicaragua, du Honduras, du Guatemala et du Mexique, conserve le monopole du baume du « Pérou » avec une production annuelle d'environ 80 tonnes. Cependant, il faut attirer l'attention sur les essais de culture, très encourageants, effectués par la Hollande, tout d'abord à Buitenzorg, à Java et surtout ensuite à Paramaribo, à Surinam. Là, en particulier, la culture scientifique arrive à d'excellents résultats et, dans un avenir très proche, il est possible que la Hollande joue un grand rôle sur le marché.

On peut espérer aussi que la France ne se désintéressera pas de cette question et que l'on trouvera soit en Guyane, soit à la Réunion, des emplacements favorables à la culture du *Myroxylon Pereiræ* KLOTZSCH, et ainsi le problème de l'authenticité des baumes serait prêt d'être résolu.

M.-M. JANOT.

(Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris. Professeur : M. A. GORIS.)

Sur une réaction de coloration de certaines phénylamines.

Au cours de nos recherches sur les réactions colorées des alcaloïdes, nous avons eu l'occasion de constater que le réactif de FRÖHDE était coloré en bleu par la tyramine, en jaune par la mescaline, tandis qu'il restait incolore au contact de l'éphédrine. Nous n'aurions pas fait état de cette constatation si nous avions tenu pour définitive une conclusion de MUNCH, CROSSLEY et HARTUNG ⁽¹⁾ qui, ayant soumis un grand nombre

1. J. C. MUNCH, F. C. CROSSLEY et W. H. HARTUNG, *Journ. of the americ. pharmaceut. Assoc.*, 1932, **21**, p. 464-465 (Voir aussi les deux mémoires antérieurs de ces auteurs : *Ibid.*, 1931, **20**, p. 1037-1041 et 1932, **21**, p. 344-348). Ces auteurs ont seulement signalé que le réactif de FRÖHDE donne, avec l'ortho-méthoxy-noréphédrine, une coloration

de phénylamine à l'action de l'acide sulfomolybdique et de seize autres réactifs, ont prétendu qu'aucune relation ne pouvait être trouvée entre les réactions constatées et les groupements chimiques caractéristiques des substances qui les fournissaient. Mais ayant été frappé de ce que les trois substances qui nous avaient offert des réactions différentes se distinguaient essentiellement les unes des autres par l'armature de leur noyau, nous avons été induit à penser qu'il existait un rapport entre la réaction colorée fournie par une phénylamine et la nature des groupements substitués sur son noyau.

Afin de vérifier l'exactitude de cette hypothèse, nous soumîmes de la phényléthylamine et de l'hordénine à l'action du réactif de FRÖNDE et nous eûmes la joie de constater que la première de ces substances, dont le noyau ne comporte, comme celui de l'éphédrine, aucune substitution, réagit comme celle-ci vis-à-vis de l'acide sulfomolybdique, tandis que la seconde, qui possède comme la tyramine un oxhydryle phénolique, communique comme elle une coloration bleue au réactif. C'est alors que nous avons entrepris l'étude systématique des réactions colorées que fournissent au contact du réactif de FRÖNDE les phénylamines dont nous disposons. De ces substances, il en est beaucoup qui nous ont été offertes par les maisons HOFFMANN-LA ROCHE, MERCK et HÖCHST pour lesquelles la bienveillance à l'égard des chercheurs est une tradition jamais reniée; les autres nous ont été envoyées par MM. BARGER, SMITH, ALLES, HARTUNG, MÜNCH, CHERBULIEZ, SLOTTA et SCHAUMANN. A tous ceux qui nous ont si aimablement aidé, nous adressons ici un cordial merci.

Point n'est besoin d'insister sur la nécessité, à laquelle nous avons obéi, d'effectuer toutes les réactions dans des conditions expérimentales aussi rigoureusement semblables que possible.

Dans tous les cas donc, ces réactions ont été pratiquées dans des verres de montre de même dimension disposés sur une feuille de papier blanc et soumis à un éclairage naturel de moyenne intensité. Quelques milligrammes de la substance à étudier étaient étalés sur le fond du verre de montre, puis recouverts d'une quinzaine de gouttes du réactif.

Le réactif de FRÖNDE que nous avons utilisé contenait 1 gr. de molybdate de soude dissous dans 100 gr. d'acide sulfurique pur. Cette solution s'effectue facilement quand on a soin d'introduire le molybdate de soude finement pulvérisé dans un flacon préalablement rempli d'acide sulfurique; après qu'on l'a longtemps agité, le réactif est abandonné au repos pendant une nuit: il se présente alors sous la forme d'un liquide incolore et parfaitement transparent où ne subsiste aucun dépôt.

Afin d'éliminer autant que possible tout ce que pourrait avoir de subjectif l'appréciation des colorations observées, nous les avons rapportées

pourpre, avec la méta-oxy-noréphédrine, la méta-oxy-noréphédronc et la 2-4-diméthoxy-noréphédrine, une coloration jaune.

— comme nous l'avions déjà fait dans un mémoire antérieur ⁽¹⁾ — aux types du répertoire chromatique de LACOUTURE ⁽²⁾.

Certes nous ne doutons aucunement de l'imperfection de ce répertoire dans lequel on a la surprise de voir assimiler les couleurs à un « sourire de la bonté divine » (voir l'introduction, page X) et nous pensons qu'il y aurait le plus grand intérêt à établir un atlas chromatique où chaque nuance-type serait définie par une longueur d'onde déterminée et qui utiliserait les plus récentes méthodes d'impression chromo-photo-graphique, par exemple le remarquable procédé connu sous le nom de 301 DRAEGER. Mais en attendant qu'un tel ouvrage soit exécuté, nous avons dû nous contenter du répertoire de LACOUTURE qui nous permettait du moins d'apprécier objectivement les colorations observées.

Rappelons que ce répertoire comporte 12 types de couleurs : rouge, rouge orangé, orangé, jaune orangé, jaune, jaune vert, vert, bleu vert, bleu, bleu violet, violet, rouge violet, chacun de ces types comportant une gamme lavée et une gamme rabattue. La gamme lavée, qui part de la couleur fondamentale homogène et aboutit au blanc, est formée de cinq tons décroissants obtenus en diminuant progressivement l'épaisseur de traits de la couleur fondamentale dont le nombre par millimètre reste le même dans tous les cas, et par conséquent en augmentant progressivement les intervalles de blanc séparant chacun de ces traits. La gamme rabattue, qui va de la couleur fondamentale homogène au noir également homogène, est formée de cinq tons progressivement plus foncés qu'on obtient en superposant la couleur fondamentale homogène des traits noirs dont on augmente progressivement l'épaisseur, leur nombre par millimètre restant le même dans tous les cas.

Ajoutons que les temps indiqués à propos des réactions de chacune des substances étudiées ici sont approximatifs et sont toujours comptés à partir du début de la réaction.

Notons enfin que les substances étudiées ont été réparties en trois grands groupes. Dans le premier, nous avons rangé les phénylamines dont le noyau ne comporte aucun groupement substitué. Au deuxième appartiennent celles qui possèdent un ou deux groupements phénoliques. Dans le troisième enfin, trouvent leur place celles dont le noyau supporte un, deux ou trois groupements méthoxyles ou éthoxyles.

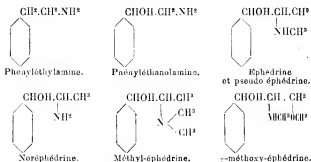
1. — PHÉNYLAMINES SANS SUBSTITUTION SUR LE NOYAU

Comme représentants de ce groupe nous avons étudié la phényléthylamine, la phényléthanolamine, l'éphédrine, la pseudo-éphédrine, la

1. RAYMOND-HAMET. *Bull. Sc. pharm.*, Paris, 1926, **33**, p. 447-456 et p. 518-525.

2. C. LACOUTURE. *Répertoire chromatique*, Paris, 1890.

nor-éphédrine, la 1. méthyléphédrine, enfin la γ -méthoxy-éphédrine, toutes sous la forme de leur chlorhydrate.



Au contact de ces substances, le réactif de FRÖHDE reste longtemps incolore, mais, après une 1/2-heure-1 heure, il se forme à sa périphérie un anneau d'une nuance intermédiaire entre le bleu très lavé et le bleu-vert très lavé. Cet anneau s'élargit progressivement et, peu à peu, la solution tout entière acquiert une coloration intermédiaire entre le bleu très lavé et le bleu-vert très lavé. Cette teinte fonce ensuite un peu mais reste cependant lavée (bleu-bleu-vert pâle). Après 6 heures environ, le réactif se décolore complètement et reste ainsi définitivement.

II. — PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION DE UN OU DEUX GROUPEMENTS PHÉNOLIQUES

1. — PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION D'UN OXYDRYLE PHÉNOLIQUE.

1^{re} Tyramine (chlorhydrate) (*) :



Presque immédiatement le réactif se colore en un **bleu franc** magnifique, c'est-à-dire plus vif et plus franc que le bleu type, mais, en une minute environ, ce bleu passe à un bleu plus proche de ce bleu type. Après cinq à dix minutes, un anneau jaune vert se forme à la périphérie, cependant que le réactif est devenu, au bout de cinq minutes, d'un bleu type un peu rabattu de noir (bleu sombre). Après dix minutes environ, la solution est toujours colorée en bleu un peu rabattu de noir et bordée à sa périphérie par un anneau jaune vert, mais, par transparence, on aperçoit au centre une zone circulaire dont la coloration tend au bleu vert rabattu de noir. Après quinze minutes, la solution et son anneau

1. M. GUGGENHEIM (*Die biogenen Amine*, 2^{te} Auflage, Berlin, 1924, p. 327) a signalé que le réactif de FRÖHDE se colore en bleu au contact de la tyramine.

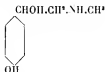
périphérique ne se sont pas modifiés, mais la région centrale est devenue d'un bleu vert rabattu de noir. Après vingt minutes, le réactif présente une zone centrale bleu vert rabattu de noir, entourée d'un anneau bleu qui est lui-même bordé à sa périphérie par un liséré vert passant après vingt-cinq minutes au bleu vert. Après trente minutes, la région centrale, qui a acquis une teinte intermédiaire entre le bleu vert et le vert, est toujours entourée d'un anneau bleu vert et plus périphériquement d'un liséré vert. Après quarante minutes, on a une zone centrale verte entourée d'un anneau bleu vert qui est lui-même bordé extérieurement par une assez large bande verte.

2° *Hordénine* (sulfate) :



Le réactif se colore presque immédiatement en un **bleu franc** magnifique identique à celui qui se développe au contact de la tyramine, mais qui persiste pendant environ cinq minutes puis passe ensuite à un bleu se rapprochant davantage du bleu type. Au bout de cinq à dix minutes, un anneau jaune vert apparaît à la périphérie du réactif qui, après dix minutes, a une coloration intermédiaire entre le bleu type et le bleu vert, mais beaucoup plus proche de celui-là que de celui-ci. Après quinze minutes, l'anneau est devenu vert. Après vingt minutes, la solution conserve encore une nuance intermédiaire entre le bleu type et le bleu vert quoique toujours beaucoup plus proche de celui-là que de celui-ci, mais, par transparence, on aperçoit au centre une zone circulaire colorée en bleu vert. Cette région centrale colorée en bleu vert augmente peu à peu de diamètre, et, après vingt-cinq minutes, elle est devenue prépondérante et n'est plus entourée que d'un anneau bleu lavé qui est lui-même bordé à sa périphérie par un liséré vert. Après trente minutes environ, la partie centrale a viré presque totalement au vert et n'est plus colorée en bleu vert qu'à sa périphérie; quant à l'anneau bleu lavé et au liséré vert qui existaient auparavant, ils ne se sont pas modifiés. Après trente-cinq minutes, la partie centrale est devenue verte dans sa totalité, mais elle est encore entourée d'un anneau bleu vert et, à la périphérie de celui-ci, d'un liséré vert. Après quarante-cinq minutes, le liséré vert s'est élargi, mais il entoure toujours une zone circulaire bleu vert qui borde extérieurement une zone centrale verte.

3° *I-sympatol* (chlorhydrate) :



Au contact de cette substance, le réactif acquiert presque immédiatement la coloration **bleu franc** que donne la tyramine, mais cette coloration passe, en une minute environ, à un bleu qui se rapproche davantage du bleu type, c'est-à-dire qui est moins franc et plus terne (bleu plus sale). Après cinq minutes environ, un anneau jaune vert-vert se forme à la périphérie du réactif qui est alors d'un bleu vert un peu rabattu de noir. Après dix minutes, on a une région centrale bleu vert rabattu de noir entourée d'un large anneau intermédiaire entre le rouge lavé et le rouge violet lavé, anneau qui est, lui-même, bordé à la périphérie par un liséré bleu vert rabattu de noir. Après quinze minutes, la région centrale, toujours colorée en bleu vert rabattu de noir, est bordée par un large anneau d'une nuance encore intermédiaire entre le rouge lavé et le rouge violet lavé (rose violacé très pâle) qui est lui-même entouré périphériquement d'un large liséré vert. Après vingt minutes environ, on se trouve en présence, d'une part, d'une zone centrale prépondérante dont la couleur est intermédiaire entre le bleu vert et le vert, d'autre part, d'une zone périphérique annulaire qui est intérieurement d'un rouge très lavé (rose très pâle) et extérieurement d'un bleu très lavé (bleu très pâle) et qui est à son tour bordée périphériquement par un liséré vert. Après vingt-cinq minutes, la région centrale prépondérante est devenue d'un vert un peu rabattu de noir, la zone périphérique n'ayant subi aucune modification.

4° *Nor-sympatol* (chlorhydrate) : $\text{CHOH.CH}^{\text{H}}.\text{NH}^{\text{H}}$



Presque immédiatement le réactif acquiert le même **bleu franc** qu'avec la tyramine, mais cette coloration passe, en une minute environ, à un bleu qui se rapproche davantage du bleu type, c'est-à-dire qui est à la fois moins franc et plus terne (bleu plus sale). Après cinq minutes environ, la solution est devenue d'un bleu vert un peu rabattu de noir. Déjà, après sept minutes, on a une région centrale d'un bleu vert rabattu de noir, entourée d'un large anneau bleu qui est lui-même bordé périphériquement par un liséré jaune vert-vert. Après quelques minutes, on a extérieurement un liséré jaune vert-vert, puis un large anneau bleu allant vers le bleu vert, enfin un centre prépondérant bleu vert rabattu de noir. Après vingt minutes environ, la région centrale prépondérante a une teinte intermédiaire entre le bleu vert et le vert, le large anneau qui la limitait est devenu extérieurement d'un bleu très lavé, intérieurement d'un rose très lavé, enfin le liséré périphérique est vert. Après quarante minutes, la zone centrale est verte, l'anneau qui borde cette zone a acquis une nuance indéfinissable où s'aperçoivent, se dirigeant vers le centre, des trainées d'une nuance intermédiaire entre le bleu

lavé et le bleu violet lavé, enfin le liséré périphérique est vert. Après quarante-cinq minutes, on n'a plus qu'une zone prépondérante verte et à la périphérie un anneau bleu vert.

5° *1.-méta-oxyéphédrine* (chlorhydrate) :



Au contact du réactif, la substance émet des trainées d'abord du même **bleu franc** que celui que donne la tyramine, puis, presque aussitôt, d'un bleu plus proche du bleu type, mais, même si on agite le réactif, ces trainées ne parviennent pas à lui donner une coloration homogène. Une minute environ après le début, les trainées ont acquis une coloration bleu rabattu de noir, le réactif ayant alors une teinte rouge lavé (rose). Ces trainées deviennent de plus en plus sombres et de moins en moins bleues, de telle sorte qu'elles n'ont bientôt plus qu'une nuance indéfinissable; elles disparaissent d'ailleurs peu à peu et, après cinq minutes environ, la solution est devenue d'une nuance intermédiaire entre le rouge lavé et le rouge orangé lavé, cependant qu'un anneau vert s'est formé à la périphérie et que les trainées qui subsistent encore ont, elles aussi, une coloration intermédiaire entre le rouge lavé et le rouge orangé lavé, mais un peu rabattu de noir. Puis, ces trainées se résorbent au sein du liquide, de telle sorte qu'après dix minutes on a une solution homogène d'un beau rouge orangé qui est encore tel après trente minutes. Peu à peu — mais plus de deux heures sont nécessaires pour que la transformation soit complète — la solution passe au bleu vert légèrement rabattu de noir.

6° *Para-oxy-éphédrine* (chlorhydrate) :



La substance émet immédiatement, au contact du réactif, des trainées qui d'abord du même **bleu franc** que celui qu'on observe avec la tyramine passe presque aussitôt au bleu type. Même après agitation, ces trainées ne communiquent pas au réactif une teinte homogène. Après quatre à cinq minutes environ, on voit, à la périphérie, un étroit anneau d'un rouge violet lavé, puis, en dedans, une assez large bande annulaire formée de trainées bleues, enfin, au centre, une zone colorée par des trainées d'abord d'un bleu vert rabattu de noir, puis bientôt d'un jaune

vert rabattu de noir. On voit alors se former, à l'extrême périphérie du réactif, un très étroit anneau vert. Peu à peu les trainées jaune vert rabattu de noir de la zone centrale refoulent les trainées bleues de la bande annulaire qui disparaissent progressivement mais lentement, cependant que lesdites trainées de la zone centrale passent elles-mêmes à une nuance difficilement définissable qu'on peut considérer comme du jaune orangé rabattu de noir (brun sale). Après environ vingt minutes, on a un anneau vert périphérique, puis une assez large bande annulaire rouge violet lavé dans laquelle subsistent quelques rares trainées bleues, enfin au centre d'assez épaisses trainées jaune orange rabattu de noir (brun sale). Si on agite alors le liquide pour l'homogénéiser, on obtient une teinte jaune orangé rabattu de noir (brun sale); la solution conserve cette nuance brun sale assez longtemps, mais, peu à peu, l'anneau vert périphérique reparait et envahit progressivement tout le réactif qui, au bout de plus de deux heures, est entièrement coloré en bleu vert rabattu de noir.

(A suivre).

RAYMOND-HAMET.

Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. Numération de la totalité des microbes visibles.

(Suite ¹.)

Nous venons de passer brièvement en revue les diverses méthodes de numération microscopique des bactéries. Aucune n'est à l'abri de la critique. Elles ont pourtant toutes trois été longuement étudiées par leurs créateurs, puis perfectionnées par d'autres auteurs, si bien que l'on peut admettre qu'elles ont sensiblement atteint le but principal qu'elles se proposaient d'atteindre : la numération rapide du nombre des germes contenus dans un vaccin. Pour nous, qui avons à effectuer des numérations successives de germes se développant dans un milieu de culture, ces divers procédés ne se présentent pas sur le même plan. C'est ainsi que nous avons d'emblée écarté le premier procédé de numération où la régularité de la prise d'essai ne nous paraissait pas suffisamment assurée, et nous nous sommes tout d'abord adressés au procédé de WRIGHT, modifié selon la technique de FRIES. Depuis plusieurs années, nous mêmes et les travailleurs de notre laboratoire, nous avons utilisé cette technique à notre entière satisfaction.

Cependant, cette technique est longue et délicate à bien exécuter.

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, **41**, p. 152.

Aussi, devant les affirmations de certains auteurs, avons-nous été amenés à penser que le procédé de numération à l'aide des compte-microbes, certainement plus rapide, était peut-être en même temps plus exact. Nous avons donc entrepris une série d'essais, dans l'espoir de vérifier cette hypothèse.

Nous avons procédé à des numérations microbiennes simultanées. d'une part à l'aide de la méthode de WRIGHT-FRIES, et d'autre part à l'aide de deux sortes de cellules compte-microbes, l'une construite par JOUAN sur les données de SALIMBENI, l'autre construite par REICHERT sur les données de STEINER. Ce sont les résultats de ces essais que nous nous proposons de rapporter dans ce travail.

Nous commencerons par exposer en détail le mode opératoire utilisé pour l'une et l'autre des deux techniques.

I. — TECHNIQUE DE NUMÉRATION MICROSCOPIQUE SELON LA MÉTHODE DE WRIGHT-FRIES.

a) *Préparation des suspensions microbiennes.*

Les suspensions microbiennes utilisées pour ces essais étaient préparées à partir de cultures, âgées de vingt-quatre-heures, effectuées à 37°, sur gélose, des espèces bactériennes suivantes : *B. coli*, staphylocoque, *B. pyocyanique*, *B. subtilis*.

Ces suspensions étaient effectuées en eau distillée (pH voisin de 6,0) préalablement stérilisée à l'autoclave à 120° durant vingt minutes. Le prélèvement et l'émulsion des germes étaient effectués soigneusement, avec toutes les précautions bactériologiques d'usage, en évitant l'entraînement de masses microbiennes agglomérées ou de particules de gélose. Les germes prélevés étaient émulsionnés sur la paroi interne de la fiole, dans 1 goutte de l'eau stérile, que l'on diluait graduellement dans le reste du liquide d'émulsion. L'agitation ultérieure de la fiole, effectuée dans des sens divers, permettait, grâce à la présence de billes de verre, d'assurer une répartition homogène des germes ayant pu échapper à la dispersion.

b) *Numération des germes de la suspension microbienne.*

À l'occasion d'un précédent travail, l'un de nous, avec S. LAMBIN [36], avait utilisé, pour effectuer des numérations microbiennes au cours de l'évolution d'une culture, la technique initiale de WRIGHT modifiée par ALLEN [4]. Il avait opéré de la façon suivante : prélèvement de sang à la veine marginale de l'oreille d'un lapin, mélange de 0 cm³ 5 de ce sang à 0 cm³ 5 de solution de citrate de soude à 1,5 %, puis addition de 0 cm³ 5 de la suspension microbienne, pure ou diluée, selon la quantité

probable de germes par unité de volume. Après mélange soigneux, étalement à l'anse de platine, sur lames bien dégraissées et séchage rapide, par agitation à l'air. Enfin coloration selon la technique de TRIBONDEAU.

Les microbes apparaissaient, au microscope, colorés en bleu violacé, et les hématies en rouge; ces différences de teintes, fort nettes, rendaient extrêmement faciles les numérations.

J. RÉGNIER et S. LAMBIN avaient cependant rencontré de grandes difficultés dans la mise au point de cette technique : difficultés dans le prélèvement de quantités suffisamment abondantes de sang, trop grands risques de coagulation pendant et après ce prélèvement, possibilités d'hémolyse et possibilités de précipitations venant du colorant. Enfin, la technique n'était pas suffisamment rapide : il fallait compter au moins un quart d'heure pour le prélèvement du sang, cinq minutes pour l'étalement et la dessiccation, et vingt-cinq minutes pour la coloration, soit trois quarts d'heure utilisés simplement pour la préparation des lames, avant la numération proprement dite.

Devant ces difficultés, J. RÉGNIER et S. LAMBIN renoncèrent à utiliser les hématies comme éléments de comparaison et se rallièrent à la technique préconisée par FRIES, c'est-à-dire à l'emploi des cellules de levure, éléments de comparaison faciles à obtenir, à conserver et à colorer. Après avoir, pendant un certain temps, continué à utiliser, pour effectuer la coloration, la technique de TRIBONDEAU, et constaté, malgré l'emploi d'eau tridistillée neutralisée, la production fréquente de précipités de colorants gênants, ils s'arrêtèrent finalement à l'emploi d'un colorant de maniement plus simple : la fuchsine en solution hydro-alcoolique. C'est cette technique qui fut utilisée dans le présent travail. Elle comporte les points suivants :

1° *Préparation et numération de l'émulsion de levure.* — On prélève au centre d'une masse de levure de boulanger, bien fraîche, un petit fragment de 1 gr. et on le délaye soigneusement dans un mortier de verre avec quelques gouttes d'eau distillée stérile, de façon à obtenir une pâte lisse aussi homogène que possible. On délaye ensuite peu à peu cette pâte dans 60 cm³ d'eau distillée stérile, en ajoutant l'eau par portions de 5 cm³ et en décantant chaque fois, après quelques secondes de repos, la portion surnageante que l'on verse dans une fiole d'ERLENMEYER stérile garnie de billes de verre. On ajoute alors à cette émulsion 1 cm³ de chloroforme, afin d'en assurer la conservation, et on place à la glacière.

Pour effectuer la numération des cellules de levures contenues dans 1 cm³ de cette émulsion, on procède de la façon suivante : on commence par agiter vigoureusement cette émulsion, puis on prélève, avec une pipette stérile, 1 cm³ que l'on dilue à 50 cm³ dans une fiole jaugée garnie de billes de verre. La numération est ensuite effectuée, sur cette dernière dilution bien agitée, avec l'hématimètre de MALASSEZ.

Pour ceci, on dépose 1 goutte de la suspension de levure dans la cellule de MALASSEZ, on attend un temps suffisant (quinze minutes) pour que les cellules soient toutes sédimentées, puis on compte les cellules qui se trouvent dans 6 ou 7 rectangles du quadrillage de l'hématimètre, rectangles pris au hasard, en des points éloignés les uns des autres. Chacun de ces rectangles, divisé en 20 petits carrés, correspond à 1/100 de millimètre cube. La moyenne des nombres trouvés dans chaque rectangle est ensuite multipliée par 100.000, puis par 50, pour avoir le nombre de cellules contenues dans 1 cm³ de la *suspension mère*.

Il est nécessaire de procéder à deux numérations successives à quelques heures d'intervalle. On prendra finalement, comme résultat définitif, la moyenne des deux valeurs obtenues, valeurs qui, si l'on a bien opéré, doivent être tout à fait voisines (*).

Les suspensions mères de cellules de levure, obtenues selon cette technique, contiennent, par centimètre cube, sensiblement, 200 à 250 millions de cellules. Elles se conservent bien à la glacière, en présence de chloroforme, et il suffit de les renouveler dès que les cellules présentent quelque difficulté à se colorer, c'est-à-dire tous les cinq ou six jours. Il faut toutefois rejeter ces émulsions dès qu'apparaissent, ce qui arrive parfois, des contaminations microbiennes.

La suspension de levure devra être soigneusement agitée, au moment de l'essai, avant de procéder à son mélange avec l'émulsion microbienne à titrer.

2^o *Préparation et coloration du mélange de levures et de bactéries.*

— Dans un tube à essai stérile, en verre pyrex, contenant des billes de verre, on introduit une quantité connue de l'émulsion de levure préalablement titrée (2 cm³ par exemple). On y ajoute une quantité déterminée de la suspension microbienne à titrer (variable selon la richesse présumée en germes), et on agite vivement le mélange. Rapidement, sans laisser aux bactéries et aux cellules de levure le temps de se déposer, et en continuant à agiter le mélange, on prélève, à l'aide d'une pipette PASTEUR stérile, 1 goutte que l'on dépose sur une lame rigoureusement propre et bien dégraissée (par séjour dans l'alcool ammoniacal). Cette goutte est étalée rapidement, en utilisant le dernier centimètre d'une pipette PASTEUR stérile, fermée à son extrémité, que l'on déplace horizontalement dans des sens divers, sur la lame, jusqu'à étalement complet (†). Trois autres lames sont ainsi préparées. On laisse alors

1. Cette première opération, numération à l'hématimètre des globules de levure, est évidemment très facile. Il ne semble pas qu'elle puisse comporter, pour peu qu'on ait quelque expérience, une forte source d'erreur. BURKER 4 bis) a signalé pour la numération des éléments sanguins une erreur ne dépassant pas 7 %.

2. Nous préférons, pour effectuer cet étalement, utiliser l'extrémité de la pipette PASTEUR ou même le fil de platine, qui permettent l'un et l'autre d'effectuer des frottements légers dans tous les sens. En effet, l'étalement, à la lame ou à la lamelle,

sécher les étalements à l'air, sans les chauffer, on fixe les préparations à l'alcool-éther, puis on colore pendant cinq minutes avec la solution hydroalcoolique de fuchsine dont nous donnons la formule plus loin. On lave ensuite soigneusement les lames à l'eau distillée, en laissant couler *très doucement* l'eau sur l'extrémité supérieure de la lame légèrement inclinée.

Les lames ainsi préparées doivent être nettes, sans autres éléments que les cellules de levure et les bactéries; les cellules de levure doivent se différencier parfaitement des bactéries, et les deux sortes d'éléments doivent être en proportions sensiblement identiques dans chaque champ. Il est facile, avec un peu d'habitude, d'apprécier quelles quantités des deux suspensions il convient de mélanger pour se trouver dans les conditions les plus favorables.

3° *Numération des éléments et calcul des résultats.* — La numération des éléments est effectuée en comptant en même temps, d'une part le nombre de cellules de levure et de l'autre le nombre de bactéries, dans une quinzaine de champs, pris au hasard, en parcourant la préparation dans toute sa largeur. Cette numération est effectuée sur chacune des trois meilleures lames préparées, et la moyenne des trois nombres obtenus est prise comme résultat. L'exemple ci-dessous montre que les résultats sont assez réguliers.

| PREMIÈRE LAME | | DEUXIÈME LAME | | TROISIÈME LAME | |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Cellules de levure | Staphylocoques | Cellules de levure | Staphylocoques | Cellules de levure | Staphylocoques |
| 11 | 23 | 14 | 42 | 6 | 17 |
| 19 | 34 | 13 | 15 | 10 | 32 |
| 25 | 55 | 11 | 18 | 15 | 28 |
| 18 | 47 | 9 | 22 | 12 | 22 |
| 10 | 36 | 8 | 43 | 19 | 37 |
| 14 | 65 | 10 | 21 | 12 | 25 |
| 24 | 38 | 19 | 28 | 13 | 40 |
| 36 | 71 | 16 | 53 | 9 | 21 |
| 20 | 68 | 12 | 24 | 11 | 29 |
| 12 | 36 | 14 | 45 | 25 | 18 |
| 7 | 21 | 10 | 28 | 17 | 24 |
| 10 | 17 | 16 | 8 | 24 | 40 |
| 12 | 20 | 5 | 16 | 9 | 12 |
| 22 | 25 | 9 | 11 | 24 | 35 |
| 8 | 15 | 6 | 5 | 12 | 23 |
| 248 | 574 | 172 | 379 | 215 | 433 |

Cette numération donne donc, au total $(248 + 172 + 215) = 635$ levures pour $(574 + 379 + 433) = 1.386$ bactéries.

qui avait été utilisé par Wauch, comme s'il s'agissait d'un simple examen de sang. risque d'entraîner au bout de la préparation les gros éléments cellulaires, et de nuire ainsi fortement à l'homogénéité de l'étalement.

La suspension de levure utilisée pour cette numération contenant 231 millions de cellules par centimètre cube, et le mélange ayant été fait avec 2 cm³ de suspension de levure et 0 cm³ 2 de suspension bactérienne, le nombre x de staphylocoques par centimètre cube d'émulsion microbienne est donné par la formule :

$$x = \frac{2}{0,2} \times \frac{1,386}{0,35} \times 231,$$

ce qui fait 5.042 millions de staphylocoques par centimètre cube d'émulsion.

D'une façon générale,

x étant le titre de la suspension microbienne, en millions par centimètre cube.

k étant le titre de la suspension de levures, en millions par centimètre cube.

On a : $x = \frac{\text{volume de levures}}{\text{volume de bactéries}} \times \frac{\text{somme des bactér. comptées}}{\text{somme des levur. comptées}} \times k.$

II. — TECHNIQUE DE NUMÉRATION MICROSCOPIQUE A L'AIDE DES CELLULES « COMPTE-MICROBES ».

Trois modèles de cellules compte-microbes ont été à notre disposition :

1° Un compte-microbes fourni par la maison JOUAN, qui, nous l'avons appris ultérieurement, était construit sur les données de SALIMBENI.

2° Un compte-microbes fourni par la maison COGIT sous le nom de « Cellule SALIMBENI-PETIT ».

3° Un compte-microbes fourni par la maison REICHERT de Vienne, et construit sur les données de STEINER [42].

Les deux premiers modèles se sont montrés absolument identiques, tant par l'aspect extérieur que par le réseau micrométrique. Ils correspondent au schéma ci-dessous, de face et en coupe (fig. 1). Ils sont constitués par une plaque de verre recouverte ou non de métal, ménageant au centre, au milieu d'une partie légèrement évidée, un espace circulaire en verre, sur lequel se trouve gravé un réseau. La surface de la lame qui entoure la partie annulaire évidée est, grâce à trois petites vis d'appui, légèrement surélevée par rapport à la surface centrale où se trouve le réseau, si bien que la mise en place d'une lamelle délimite, sur le champ du réseau, un espace de profondeur déterminée (0 mm. 02).

Quant au réseau lui-même, il comporte 20 × 20 carrés de chacun 0,05 mm. de côté. Tous les cinquièmes carrés, dans le sens longitudinal et dans le sens transversal, sont séparés en deux par une ligne intermédiaire. Ces doubles lignes délimitent donc sur la totalité du réseau 16 secteurs qui facilitent la numération.

Chaque petit carré du réseau ayant 0 mm. 05 de côté, a une surface

de $0 \text{ mm}^2 0025$ ($1/400$ de millimètre carré). La profondeur de la cellule, une fois la lamelle mise en place, étant de $0 \text{ mm} 02$ ($1/50$ de millimètre),

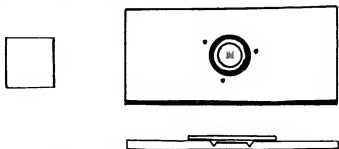


FIG. 1. — Cellule compte-microbes de SALIMBENI.

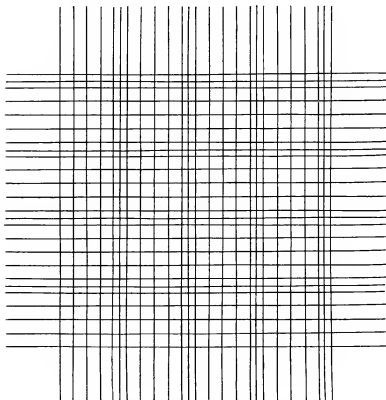


FIG. 2. — Réseau des cellules compte-microbes.

chaque petit carré du réseau correspond donc à un volume de $0,02 \times 0,0025 = 0,000050$ ($1/20.000$ de millimètre cube).

Pour obtenir le nombre de microbes contenus dans un millimètre cube de suspension microbienne, il suffit donc de multiplier par 20.000 le chiffre moyen de germes, contenus dans un petit carré, et pour avoir le nombre de microbes contenus dans un centimètre cube il suffit de multiplier par 20.000.000.

La figure 2 représente le réseau.

L'appareil de STEINER se différencie des précédents en ce qu'il est entièrement en verre et que la surface graduée, ainsi que les parties évidées, sont disposées, non plus au centre sous forme circulaire, mais de façon transversale par rapport à la plus grande longueur de la lame. De plus, la cellule délimitée, à sa partie supérieure, par la lamelle a une profondeur de 0 mm. 01 seulement (au lieu de 0 mm. 02). Enfin, la

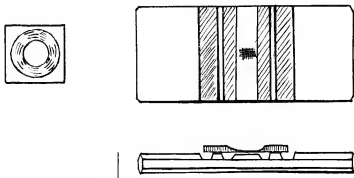


FIG. 3. — Cellule compte-microbes de STEINER.

lamelle est constituée non plus par une lamelle simple, mais par une lamelle spéciale, mince, mais cependant maintenue rigide par un anneau de verre creux, qui est destiné, en même temps, à l'alourdir. Nous donnons ci-dessus le schéma de cet appareil de face et en coupe (fig. 3).

Le réseau micrométrique est le même que celui précédemment décrit. Chaque petit carré a également une surface de $0,05 \times 0,05 = 0 \text{ mm}^2 0025$. Mais la profondeur de la cellule étant ici de 0 mm. 01, le volume correspondant à chaque petit carré est donc de : $0,0025 \times 0,01 = 0 \text{ mm}^3 000025$, soit $1/40.000$ de millimètre cube.

Le nombre de germes par millimètre cube de l'émulsion microbienne est donc obtenu en multipliant par 40.000 le chiffre moyen de germes par petit carré, et pour avoir le nombre pour 1 cm^3 il suffit de multiplier par 40.000.000.

Pour utiliser ces diverses cellules à numération, nous avons adopté les directives suivantes :

L'expérience ayant montré qu'il était préférable de colorer les élé-

ments microbiens avant de les introduire dans la chambre à numération nous opérons de la façon suivante : l'émulsion microbienne ayant été préparée comme il a été dit précédemment, et bien agitée, on introduit 1 cm³ de cette émulsion dans un tube à essais en verre Pyrex contenant des billes de verre et 9 cm³ de la solution colorante. Le mélange est soigneusement agité pendant cinq minutes, puis laissé au repos durant dix minutes, de façon que les microbes soient bien colorés. Ayant agité de nouveau le mélange, on prélève, à l'aide d'une pipette rigoureusement propre et sèche, 1 goutte, que l'on dépose sur la lame de la cellule compte-microbes, préalablement disposée sur la platine du microscope. On pose alors la lamelle bien propre, en prenant soin qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous la lamelle. Il faut également bien prendre soin de ne pas placer sur la lame une quantité de liquide trop grande qui, débordant hors des cavités évidées, destinées à recueillir le trop-plein, pourrait surélever la lamelle. On laisse alors reposer quinze minutes, de façon que les bactéries se déposent au fond de la cellule. Utilisant un objectif à sec (*) à fort grossissement (n° 8 STIASNIE) et un oculaire compensateur n° 6, on procède alors à la numération des bactéries contenues dans un certain nombre de petits carrés. Il est évident que, plus le nombre de carrés examinés est grand, plus la numération est précise. Pour notre part, nous nous sommes limités à l'examen de 50 carrés pris au hasard en divers points du réseau.

Soit d la dilution à laquelle la suspension a été soumise, y compris celle apportée par le colorant, n le nombre moyen de germes contenus dans un petit carré du réseau, le nombre de germes x contenus dans 1 cm³ de la suspension microbienne à titrer est donné par la formule :

$$x = n \times d \times 20.000 \times 1.000$$

dans le cas de la cellule de SALIMBENI, et

$$x = n \times d \times 40.000 \times 1.000$$

dans le cas de la cellule de STEINER.

Nous allons aborder maintenant l'examen détaillé des essais que nous avons effectués dans le but de comparer la valeur de la méthode de numération microscopique indirecte de WRIGHT-FRIES, et celle de la méthode de numération microscopique directe à l'aide de cellules compte-microbes. Nous discuterons les résultats obtenus au cours de

1. Il paraît difficile, pour les compte-microbes que nous avons utilisés, d'employer des objectifs à immersion. Sans parler de la gêne que pourrait présenter, particulièrement dans ce cas, la hauteur de la cellule et celle de la lamelle, nous risquons à chaque instant d'entraîner cette lamelle par l'intermédiaire de l'huile de cèdre, et par conséquent de modifier la hauteur et l'équilibre de la petite quantité mesurée de la suspension microbienne.

ces essais, et nous verrons quelles conclusions nous avons été amenés à en tirer :

Les germes utilisés pour réaliser ces essais appartenaient aux quatre espèces bactériennes suivantes :

B. pyocyane; *B. coli*; *B. subtilis*; Staphylocoque.

Ces différentes bactéries étaient mises en suspension dans l'eau distillée stérile, selon la technique ci-dessus décrite, à des concentrations allant, selon les essais, de 100 millions à 15 milliards de germes par centimètre cube.

La réalisation de l'une et l'autre technique fut conduite comme il a été exposé précédemment. La technique de WRIGHT-FRIES, à laquelle nous étions accoutumés, a été appliquée en utilisant comme colorant la solution hydroalcoolique de fuchsine dont la formule sera donnée ci-dessous.

Pour la technique de numération au « compte-microbes », nous avons dû effectuer toute une série d'essais préalables pour connaître le *colorant* le mieux approprié.

CHOIX DU COLORANT. — Les divers essais effectués dans ce but ont été réalisés avec la cellule compte-microbes de SALIMBENI (JOUAN), seul appareil dont nous disposions lorsque nous avons commencé ces essais.

Nous avons voulu chercher, tout d'abord, à réaliser, à la fois, la coloration des microbes et l'arrêt de leur mobilité. Pour ceci, nous avons été amenés à étudier l'action de substances colorantes en solution hydroalcoolique additionnée d'antiseptiques tels que l'acide phénique, et même de fixateurs, tels que le formol (1).

Nous avons ainsi étudié l'action :

1° *De la thionine phéniquée* (thionine : 0 gr. 50; alcool absolu : 10 cm³; acide phénique cristallisé : 10 gr.; eau distillée : 90 cm³).

2° *De la fuchsine phéniquée formolée* (fuchsine : 0 gr. 10; acide phénique cristallisé : 0 gr. 50; alcool à 95° : 1 cm³; eau distillée : 99 cm³).

Au moment de l'essai on ajoutait à 10 cm³ de l'émulsion microbienne 1/2 cm³ de la solution de fuchsine phéniquée et 1 cm³ de la solution de formol commerciale.

Nous montrerons plus loin que ces colorants, additionnés de substances fixatrices ou même simplement antiseptiques, ne nous ont pas semblé donner de bons résultats. Nous sommes donc revenus à l'emploi de la *simple solution hydroalcoolique de fuchsine*, de la formule suivante (fuchsine : 0 gr. 10; alcool à 95° : 1 cm³; eau distillée : 99 cm³), solution

1. SCOTT et SCOTT [39] avaient proposé, pour diminuer la mobilité des germes, d'utiliser le formol. — CALLISSON [6] avait même proposé, pour atteindre le même but, d'utiliser le bichlorure de mercure. — STEINER [42], en dehors des essais que nous relatons plus loin, avait obtenu de bons résultats en faisant agir les vapeurs d'éther sur les bactéries.

qui nous a paru immobiliser suffisamment vite les bactéries, sans entraîner la formation de précipités susceptibles d'être confondus avec les germes.

Dans une seconde période, après avoir pris connaissance des travaux de M. STEINER, nous avons été amenés à utiliser la solution que cet auteur préconise : le *bleu phéniqué* de KÜHNE (bleu de méthylène : 1 gr. 5; acide phénique liquide : 5 centigr; alcool à 96° : 10 cm³; eau distillée : 95 cm³). L'auteur employait une partie de ce colorant pour quatre parties d'émulsion bactérienne. Les essais entrepris avec cette solution colorante ne furent par poursuivis, une forte agglutination des germes ayant été constatée dès le début des essais.

APPRÉCIATION DES RÉSULTATS. — Pour avoir une idée exacte de la valeur réelle des résultats obtenus, il faudrait que nous puissions connaître le *nombre exact* de germes contenus dans les émulsions microbiennes en expérience. Or, ceci nous est impossible. Au cours d'une publication antérieure [37], relative à la méthode de numération des colonies développées sur milieux solidifiés, l'un de nous, avec S. LAMBIN, a montré comment, dans les numérations de germes vivants, on était tenté d'admettre comme les plus véridiques les valeurs les plus fortes trouvées dans les essais. Mais ici, où nous avons affaire à la totalité des germes présents dans les émulsions, y compris ceux qui sont incapables de se développer, le même raisonnement n'est plus applicable. Au contraire, en admettant que tous les germes aient bien pris le colorant, l'erreur principale que nous risquons de faire est de compter, comme germes, des débris organiques ou des précipités de colorant, et de trouver ainsi des concentrations en germes plus élevées qu'elles ne le sont en réalité.

Quoi qu'il en soit, dans les essais présents, comme dans les précédents, pour juger de la validité des résultats, nous n'avons qu'un recours, c'est de nous baser sur des valeurs moyennes, et de comparer le chiffre moyen obtenu par l'une des techniques avec le chiffre moyen obtenu par l'autre technique, sur la même émulsion microbienne. Ce sera une sorte d'épreuve d'exactitude, mais toute relative. Par ailleurs, pour apprécier la régularité de chaque technique, nous déterminerons l'écart entre les valeurs obtenues au cours de deux numérations successives effectuées selon cette technique. Nous aurons là une véritable épreuve de régularité.

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, ces diverses comparaisons ont été établies en pourcentage.

On trouvera donc dans les tableaux suivants :

1° L'écart pour 100 entre les résultats fournis d'une part par la cellule compte-microbes utilisée et d'autre part par la technique de WRIGHT-FRIES; les résultats donnés par cette dernière étant faits égaux à 100;

2° L'écart pour 100 entre les valeurs obtenues au cours de deux numérations successives selon une même technique, le chiffre le plus élevé ayant été fait égal à 100.

(à suivre).

JEAN RÉGNIER.

LUCIEN NEIFF.

HISTOIRE DES MATIÈRES PREMIÈRES

L'effort français pour la production des plantes médicinales (1).

Parler de l'effort français pour la production des plantes médicinales, c'est dire l'œuvre de deux organismes d'ailleurs si étroitement associés qu'ils sont en fait les deux façades d'une même organisation :

Le Comité interministériel des Plantes médicinales et à essences;

L'Office national des Matières premières végétales pour la Droguerie, la Pharmacie, la Distillerie et la Parfumerie (2).

On va donc trouver ici un bref exposé de l'origine de ce Comité et de cet Office, un aperçu de la complexité des problèmes qu'ils ont à résoudre, enfin l'indication à titre d'exemples de quelques-uns des résultats qu'ils ont obtenus.

Au siècle dernier la France tenait une importante place dans la production et même l'exportation des plantes médicinales. Mais dès avant la guerre cette situation s'était profondément modifiée et nous devions importer non plus seulement les produits exotiques : quinquina, camphre, pyrèthre, etc., mais aussi, et en quantité, des plantes indigènes, quelques-unes à la vérité assez peu communément répandues : belladone, digitale, *Adonis vernalis* par exemple, mais beaucoup d'autres extrêmement vulgaires : gentiane, feuilles de frêne, fleurs de tilleul, de sureau, etc. Elles nous venaient surtout d'Allemagne et d'Autriche. Au total cette importation était d'environ 20 millions de francs (c'est-à-dire 100 à 120 millions de nos francs d'aujourd'hui). S'y ajoutait une importation de l'ordre de 80 millions de francs d'essences végétales, qui s'augmentait encore d'un certain nombre d'autres mil-

1. Conférence faite à la Société d'Horticulture de la Haute-Garonne.

2. Cet organisme porte aujourd'hui la dénomination de *Centre de Documentation technique et économique sur les Plantes médicinales, aromatiques et similaires*, 17, rue Duguay-Trouin, Paris-6°.

lions de substances chimiques extraites des plantes : apiol du persil d'Allemagne, menthol et camphre du Japon, ainsi de suite. Ça et là quelques essais s'étaient produits, dus à l'initiative d'industriels en produits pharmaceutiques, de grosses maisons d'herboristerie, de compagnies de chemins de fer, pour intensifier le ramassage et faire entreprendre la culture des simples. Mais ces tentatives dispersées et tentées au hasard n'avaient donné que de médiocres résultats.

A la fin de la Grande Guerre, la pénurie de plantes médicinales devint grave. Il y eut surtout le problème angoissant de la quinine. On sait que cet alcaloïde du quinquina est l'un des quelques médicaments fondamentaux de la thérapeutique et qu'en particulier il constitue le remède souverain contre les fièvres paludéennes : manquer de quinine dans les contrées infestées de paludisme, c'est dire des malades par milliers, des morts par centaines. Or, le monopole de fait de la production du quinquina est aux mains des Hollandais par leurs magnifiques plantations de Java. Dès le début de 1918, le contingent annuel de 12.000 quintaux qui revenait à la France se montrait insuffisant et, de par des accords passés entre la Hollande et l'Allemagne, ce contingent risquait en 1919 de se trouver abaissé à 5.000 quintaux ! On conçoit la préoccupation qu'eurent les Pouvoirs publics.

M. JUSTIN GODARD, alors sous-secrétaire d'État au Service de Santé, fut le premier à s'inquiéter d'une organisation méthodique de la production des plantes médicinales. Ce fut pour la réaliser que, sous les auspices du Président du Conseil, ministre de la Guerre, le ministre du Commerce, M. CLÉMENTEL, en accord avec ses collègues de l'Agriculture et de l'Instruction publique, créa le *Comité interministériel des plantes médicinales*, organe d'étude et de coordination où, à côté des délégués des administrations intéressées, furent réunis des scientifiques, des industriels et des commerçants. Pour mettre au point ce qui concernait la production métropolitaine, furent créées des filiales, les Comités régionaux, tel celui de Toulouse. Pour rechercher et étudier les possibilités de nos colonies, des personnalités de haute compétence en botanique et agriculture coloniales étaient comprises dans le Comité.

Mais ce Comité eût manqué de souplesse pour passer de la théorie à la pratique. Afin de mettre en œuvre ses directives, pour encourager, subventionner, créer au besoin, il convenait d'adjoindre à l'organe de conception un organe de réalisation doté des moyens pécuniaires indispensables : l'*Office national des Matières premières végétales*, formé par la réunion des firmes intéressées. Ce nom d'Office, qui sonne assez mal par ces temps de vaches maigres budgétaires (¹), ne doit pas faire porter contre ses ressources un préjugé péjoratif : s'il a été doté par l'État

1. C'est pour cette raison que sa dénomination a été récemment changée (Voir renvoi p. 242.)

d'une subvention fort modeste et pour ainsi dire de principe, son budget est essentiellement alimenté par les cotisations des industriels et commerçants dont il s'efforce de sauvegarder les intérêts dans la large mesure où ils se confondent avec l'intérêt national.

A l'étranger, des efforts parallèles se sont développés. Au début, il y a eu complète indépendance et même rivalité entre les diverses organisations nationales ainsi créées; puis, est venue la phase des essais d'entente. On ne l'a que trop appris par les récentes catastrophes économiques, l'économie d'un pays ne peut pas et ne doit pas rester une chose strictement nationale. La production, le commerce, l'industrie des plantes médicinales ont eu leur part de misères. On en citera un exemple tout à l'heure, en ce qui concerne la production de la menthe poivrée. Dès 1927, furent posés les premiers jalons d'une entente entre plusieurs pays; elle a abouti à la création d'une *Fédération internationale pour le développement de l'herboristerie médicinale, aromatique et des plantes similaires*, à laquelle adhèrent à ce jour quinze nations. La France y est représentée par un *Comité national français* dont les membres ont été nommés par décret présidentiel en octobre 1930, d'après les propositions du Comité interministériel. Le dernier Congrès de la Fédération s'est tenu à Paris, en 1931, avec un plein succès, à l'occasion de l'Exposition coloniale.

Les Facultés de Pharmacie, par leurs enseignements de Botanique médicale et de Matière médicale, sont en matière de plantes médicinales les conseillers techniques tout désignés tant des Pouvoirs publics que des agriculteurs, commerçants et industriels. On conçoit que ces Facultés, et tout particulièrement la Faculté de Pharmacie de Paris, devaient jouer un rôle très important dans l'organisation de la production et de l'utilisation de ces plantes. C'est ainsi que le M. le professeur EM. PENROT, de cette Faculté, — dont la chaire de Matière médicale est devenue aujourd'hui chaire des Matières premières d'origine végétale (1), — en a été dès le premier jour le principal animateur. Président du Comité presque dès son origine, il devint et est resté le directeur de l'Office; il a été choisi en 1931 comme président de la Fédération internationale.

On a vu par leurs titres complets que Comité, Office et Fédération internationale portent leur intérêt bien au delà des seules simples. C'est que gentiane, menthe, ricin, camphrier et cent autres prouvent qu'il n'y a pas de limite déterminable entre plantes médicinales et plantes industrielles. Aussi le vaste domaine d'action de ces organismes est-il plus

1. Elle porte officiellement le nom de Chaire des *Drogues simples d'origine végétale*.

facile à définir par ce qu'il ne comprend pas que parce qu'il comprend : on peut dire qu'en dehors des légumes et fruits strictement alimentaires, des espèces textiles, enfin des arbres à bois d'œuvre ou de chauffage, il n'est pas de plante susceptible de quelque application qui n'appartienne à ce domaine.

Quant aux problèmes qui se posent, ils sont toujours complexes et de solution malaisée. S'agit-il seulement du cas si simple en apparence d'organiser le ramassage d'une plante ? C'est d'abord l'étude de sa répartition et la recherche des localités assez riches pour donner une récolte rémunératrice : que de ramasseurs débutants, enthousiastes devant un champ magnifiquement fleuri de coquelicots, ont été surpris et déçus de voir à quelle minime quantité se réduisaient une fois secs les pétales récoltés, quantité invendable si d'autres nombreux champs pareils au premier ne venaient permettre de grossir le lot. Même riche, la localité ne sera utilement exploitable que si elle est d'un accès assez commode : tilleul au profond des forêts, gentiane sur des montagnes trop écartées, arnica ou pied-de-chat trop haut perché près des sommets, ne sauraient avoir d'intérêt. Autre point de particulière importance pour les plantes très actives, drogues « héroïques » : la teneur de la plante en principes utiles dans la localité considérée ; ainsi peut varier la valeur de la digitale suivant son origine.

Non moins importante, la question de la main-d'œuvre. Dans nos vallées pyrénéennes, dans bien des régions de la Montagne Noire ou des causses, la population a diminué de plus de moitié en moins de trente ans. Où tant de champs restent en friche comment espérer trouver facilement des récolteurs de simples ? Parfois il y a indisponibilité de la main-d'œuvre, déjà si réduite, aux époques favorables au ramassage : on s'est quelquefois étonné qu'en des cantons proches voisins de cette région de Carpentras, réputée pour le beau tilleul qu'on y récolte, cette fleur ne soit pas ramassée malgré l'abondance des arbres. C'est simplement qu'ici la floraison du tilleul précède la fenaison, alors qu'en ces cantons elle coïncide avec elle, et que naturellement les cultivateurs ne sauraient délaisser leur foin pour le tilleul.

Plus délicate encore que la quantité, la qualité de la main-d'œuvre. Il faut acquérir une certaine expérience pour cueillir, arracher ou couper avec un rendement suffisant. Les récoltes de gentiane, de beaucoup les plus fructueuses faites aux Pyrénées, l'ont été par des ramasseurs spécialisés, venus du Massif Central et armés d'une pioche adaptée à l'arrachage. Les essais de récolte de bourdaine dans nos bois du sud-ouest, de bourgeons de pins dans les forêts des Pyrénées-Orientales ont été trop souvent handicapés par l'inexpérience de ramasseurs trop lents.

A son tour, la préparation du produit demande un véritable apprentissage : pour le « monder » de ses impuretés et parties inutiles, aménager les séchoirs et procéder à la dessiccation, emballer ni trop sec ni

trop humide, bref pour donner à la plante ou partie de plante toutes les qualités requises de présentation, de propreté et de conservation. Il est moins aisé qu'on ne croirait d'abord d'obtenir à tout coup des fleurs de genêts bien jaunes, des fleurs de sureau très blanches et des mauves très bleues, des racines ou bulbes qui ne moisissent pas, des écorces sans bois, des graines nettes.

La qualité « marchande » est indispensable, mais non pas suffisante pour assurer une bonne vente ou même la vente tout court. Pour les diverses plantes médicinales, les quantités récoltées sont très variables, d'une année à l'autre ; tout aussi variables les quantités consommées qui laissent parfois de gros invendus d'une saison à la suivante. Cependant pour la plupart ce ne sont pas produits de bonne conservation : périssables à l'humidité, perdant de leurs propriétés, de leur parfum, par exemple, aux chaleurs prolongées, attaqués des insectes, friables aux manipulations et donnant force débris. Ainsi incertitude de la vente et gros coefficient de pertes imposent souvent au commerce des achats à bas prix pour des prix de revente relativement hauts : différences mal comprises des récolteurs débutants et qui souvent les découragent. Pire déception, encore si au cours d'une saison propice le commerce a constitué de gros stocks restés invendus à la saison suivante et qui l'obligent alors à renoncer à tout achat, si belle soit la marchandise.

Ajoutons que le récolteur isolé n'aura que rarement des lots assez importants pour intéresser réellement le commerce, des lots qui ne soient pas grevés de frais de correspondance, de port et d'emballage hors de proportion avec leur petite valeur. Le ramassage ne peut vraiment vivre et se développer dans une région que s'il s'y crée un centre de ramassage où puissent être collectées les cueillettes particulières.

En tout cela on devine le rôle complexe et délicat du *Comité* et de l'*Office* : procéder aux études préliminaires, conseiller les récolteurs et les susciter à l'occasion, les aboucher avec des acheteurs, peser les divers essais et stimuler particulièrement ceux qui, après les tâtonnements du début, sont promis au succès, prévenir les déceptions et les amortir si elles se produisent, rôle de guide pour la production, de conciliation entre ses intérêts et ceux du commerce.

Si, au lieu de ramasser une plante, il s'agit d'en organiser la culture, les mêmes difficultés se retrouvent et d'autres s'ajoutent : études des conditions et méthodes culturales toujours moins précisées que pour les plantes agricoles courantes et souvent à déterminer de tous points, obtention des graines ou des plants, introduction en culture et lutte contre la routine des cultivateurs pour les initier et les adapter à des façons nouvelles. Cependant, pour toutes les plantes médicinales importantes, c'est à la culture qu'est l'avenir. Pour les indigènes, moyennant entente entre producteurs, commerçants et industriels, c'est elle qui pourra fournir exactement les quantités utiles avec le maximum de

qualités. Pour les exotiques, c'est elle qui peut permettre de ne plus être les tributaires obligés et parfois étrillés de l'étranger, quand une production même modérée assure une bonne défense commerciale.

Transposés dans le *domaine colonial* les problèmes de la production des plantes médicinales et similaires vont se compliquant encore. Connaissance approfondie des conditions scientifiques et techniques, — esprit d'entreprise des initiateurs, doublant l'audace d'ingéniosité et de souplesse, — habileté aux rivalités commerciales, — importance des capitaux à investir pour des bénéfices peut-être magnifiques mais aléatoires à la moindre faute, autant de points par lesquels s'amplifient les difficultés à résoudre.

En ce qui concerne culture métropolitaine et plus encore production coloniale, le Comité et l'Office ont un rôle éminent et fondamental : il leur revient d'établir, par l'étude précise et complète des diverses données comme par la mise en train d'indispensables essais préliminaires, les bases solides sur lesquelles pourront s'édifier les entreprises.

Il serait beaucoup trop long de résumer même brièvement tout le labeur du Comité interministériel et de l'Office national des plantes médicinales et tous les résultats qu'ils ont pu obtenir. Je dois me borner à quelques indications.

En premier lieu cette activité s'est traduite par la publication d'une centaine de brochures, thèses, rapports de missions, comptes rendus de congrès, etc. Citons :

Des publications pour les ramasseurs : une vingtaine de notices sur les plantes médicinales de divers départements ou régions, — et surtout la collection « *Plantes médicinales de France* », à laquelle M. PERROT apporte tous ses soins et que j'ai eu le plaisir d'offrir à la Société d'Horticulture, *magnifique série de planches en couleurs, d'une exactitude scientifique, avec texte descriptif et explicatif*. Les quarante-huit premières, précédées d'une notice sur la récolte des simples, sont éditées aujourd'hui en un élégant volume ; quarante autres les ont suivies, premiers éléments d'un second tome (1).

Des études sur des plantes — *indigènes* : lavande, rose et jasmin, menthe, safran, digitale, belladone, etc., — à introduire dans la métropole : hydrastis du Canada, pyrèthre de Dalmatie, rhubarbe de Chine, etc., — *existants aux colonies* : marjolaine en Tunisie, thé en Indochine, gomme et séné au Soudan, etc., — à y introduire : frêne à manne, camphrier, quinquina...

Les comptes rendus des assemblées et des Congrès, riches de docu-

1. Le deuxième tome vient de paraître ; il renferme 56 planches et un texte annexe sur les organisations comparées de la France et de l'étranger touchant la production et le commerce des plantes médicinales, aromatiques et similaires.

ments de tous ordres, de suggestions heureuses, de directives précises.

Indiquons quelques résultats pratiques :

- Pour le ramassage, où se trouvaient déjà des centres de récolte, on a obtenu une amélioration de la production en quantité, qualité et bénéfice obtenu, au moins toutes les fois que les intéressés se sont conformés aux directives; c'est que, on le sait et l'exemple vient de haut, on aime beaucoup consulter les experts, on aime moins suivre leurs conseils. Ainsi : heureux résultats pour la digitale des Vosges, la violette d'Auvergne, la fougère mâle dans le Centre, l'*Adonis vernalis*, autrefois uniquement importé de l'étranger, maintenant uniquement récolté dans le Massif Central; parfois on a pu créer des industries nouvelles : ainsi, en Auvergne, la distillation, pour la parfumerie, du narcisse des poètes.

Où n'existait pas déjà le ramassage, de très nombreux essais ont été amorcés qui ont donné de sérieux résultats partout où la centralisation des petites récoltes a pu être assurée : par exemple dans certaines régions du Centre, en Bretagne, à Pargny-sur-Saulx (Marne) et plus près de nous à Montauban.

Une œuvre d'un intérêt particulier a été l'organisation de cueillettes scolaires. Réussies, elles ont les plus heureux effets : source de revenus pour les *Coopératives scolaires* en vue de l'achat d'appareils, de livres, de jeux; éducation de l'enfant qui, non seulement s'instruit des richesses méconnues de nos campagnes, se dresse à un travail méticuleux, mais encore se forme à un travail commun pour un bénéfice commun, s'adapte à une discipline collective, qualités dont nous, Français, manquons souvent un peu trop. Nées dans la Somme, les cueillettes scolaires ont prospéré en bien des endroits, notamment dans les Vosges. Dans le sud-ouest, par la propagande du Comité régional de Toulouse, plus de quatre-vingts écoles se sont essayées au ramassage, beaucoup à la vérité dans des localités peu propices et avec des effectifs scolaires trop restreints; cependant une trentaine d'entre elles, les mieux placées, ont pu récolter et vendre en quelques années pour plus de 10.000 francs de plantes.

En ce qui concerne les efforts pour la culture, je citerai trois exemples : menthe poivrée, pyrèthre insecticide, rhubarbe de Chine.

Depuis longtemps on cultivait en France, ici et là, de petits lots de menthe poivrée; ainsi M. RAISSAC, près de Toulouse même, à Tournefeuille. Mais en fait l'essence de menthe faisant prime sur le marché par sa quantité et sa qualité venait de Mitcham, en Angleterre, provenant pour partie des cultures autour de cette ville, mais pour partie aussi d'essence d'importation, ne faisant que passer par Mitcham. Par les soins du Comité et de l'Office, des plants de menthe anglaise furent introduits en France, multipliés à Rennes par M. le professeur DANIEL, puis distribués dans diverses régions. Dans la Haute-Garonne par



Cueillette des Roses



(Grasse) Pesée des Récoltes



Culture de Porte Graines
(St Rémy de Provence)



Culture d'Angélique
(pres de Lyon)

*exemples
de production française*



Conférence aux cultivateurs
par M le Prof. Em Perrot



Éclaircissage de l'Armoise par une équipe scolaire



Menthe poivrée (Milly)

Arrachage de la
gentiane
(outil spécial)



Cafards tués

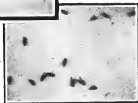


Racine extraite
giles de Montagne

Film Gaumont

Mouches tuées
Action des Préparations
de Pyréthre
Insecticide

Clichés LeMée





Menthe Franco-Mitcham (Ribécourt)



*quelques
productions
françaises*



Camomille (Anjou)



Bouillon Blanc



Recolte des fleurs (Bretagne)



Valeriana
Transport



Stabilisation (P. Perrot-Gorris)



Roses de Provins (Montbrison)



Pavots



Film Gaumont



(pour les capsules)

Clichés Le Mée



Production de plants sélectionnés



Jeunes plants



Arrachage des plants du Pyrèthre



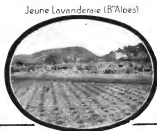
1^{er} repiquage du Pyrèthre



Pépinière



Centre de cultures médicinales (Milly)



Jeune Lavanderaie (B^{te} Alpes)



Champs de menthe (Dun sur Auron)



Champ de Camomille (Anjou)



Orangers, cultures en escalier (Provence)



Ecorçage de la bourdaine

Bretagne
Bords de la Loire



Mondage de la Salicaire



Séchage en plein air (B^{de} de la Loire)



Séchoir à étages en plein champ (Milly)



Séchoir abri (Isère)



Feuilles de datura (triage)



Sécherie industrielle (Montbrison)



Séchoir improvisé à saïcaïre (Bretagne)



Sécherie industrielle (Montbrison)



Mise
en balles



Marché local
(Bus les Baronnières)

exemple, à Saint-Sulpice-sur-Lèze, se créa la *Coopérative Franco-Mitcham* pour la culture de la menthe et sa distillation. Les premiers résultats furent excellents. Mais, hélas ! on devait bientôt se ressentir du manque d'une entente internationale : en Italie, des plantations avaient été faites aussi, dotées de trop larges subventions officielles et d'une étendue hors de proportion avec les besoins ; d'où surproduction et effondrement des cours, dont pâtirent les Italiens tout les premiers, mais les Anglais et les Français avec eux. Il n'en reste pas moins la parfaite réussite technique de l'exploitation de la menthe poivrée en France, qui pourra reprendre sa pleine activité quand reviendra l'équilibre des cours sur les marchés internationaux.

La culture du pyrèthre insecticide (*Chrysanthemum cinerariæfolium*) fut longtemps le monopole de la Dalmatie. Son introduction, entreprise sur l'initiative de M. le professeur PERROT, a été méthodiquement réalisée par le Comité régional de Montpellier, grâce aux efforts de M. le professeur JUILLET, de la Faculté de Pharmacie de cette ville, et de ses collaborateurs. On sait le plein succès de cette entreprise tant au point de vue culturel qu'à celui de l'utilisation de la plante. Il ne s'agit plus aujourd'hui de la seule poudre de pyrèthre, mais aussi des solutions pour pulvérisations à base de pyrèthre, du savon-pyrèthre et autres préparations, et l'usage n'est plus seulement comme insecticide domestique, mais aussi comme vermicide en médecine humaine et vétérinaire, et comme parasiticide général en agriculture.

La rhubarbe, ou mieux les rhubarbes de Chine (*Rheum officinale*, *Rh. palmatum*, *Rh. tanguticum*, etc.) d'une activité très supérieure à celles d'Europe, sont des plantes de montagne. Un premier essai d'acclimatation fut fait dans la région de Barèges par M. le professeur A. GORIS, de la Faculté de Pharmacie de Paris, avec son collaborateur M. BOUGET. Des plants furent ensuite mis en culture à Jouéou, en amont de Luchon ; à Besse, en Auvergne ; à Saint-Agnès, dans le Dauphiné. Tandis que par la culture en plaine on n'a qu'une faible teneur en substances actives, les analyses de M. le professeur MAURIN, de Toulouse, ont montré que, dans ces stations, la richesse en principes utiles est celle des meilleures rhubarbes de Chine. Il ne reste donc plus qu'à procéder à l'extension d'essais qui ont parfaitement réussi. Mais la chose n'est pas toujours aisée, et nous avons eu le regret, au Comité régional de Toulouse, de ne trouver personne, dans la haute vallée de Luchon, qui veuille prendre en charge cette culture.

En ce qui concerne les essais aux colonies, je reviendrai seulement sur le cas du quinquina dont on a vu au début l'extrême importance. Il n'est pas d'exemple plus probant de l'absolue nécessité d'un organisme d'abord d'étude préalable scientifique et technique, puis de coordination et de direction, si l'on veut éviter les déboires et atteindre le succès. Tandis que les entreprises méthodiques des Anglais dans les Indes et

surtout des Hollandais à Java aboutissaient à de splendides résultats, on voyait échouer dans nos colonies de multiples tentatives, dispersées, désordonnées, lancées sans étude préliminaire soignée, sans plan mûri pour les poursuivre : ainsi en Algérie, dont le climat est rigoureusement rédhibitoire, à la Réunion, à Madagascar, au Soudan, en Indo-Chine. Tout était à reprendre, et malheureusement, pour cette onéreuse entreprise, l'Office n'a pas encore trouvé auprès des administrations coloniales toute l'aide utile. Les essais les mieux conduits sont poursuivis en Indo-Chine, indépendamment de l'Administration, par l'Institut Pasteur de Nha-Trang, sous l'impulsion de son directeur, l'illustre microbiologiste docteur YERSIN. Il semble qu'on soit en bonne voie pour atteindre le but, qui n'est nullement de rivaliser avec les plantations de Java, mais de nous mettre dans une situation comparable à celle des Anglais : possesseurs d'un vaste empire tropical, il nous faudrait produire une partie de l'énorme quantité de quinine qui nous est indispensable et être ainsi à même, le cas échéant, de nous défendre contre les abus d'un monopole de fait.

On voit, par l'exposé qui précède, à quelle œuvre considérable et complexe se sont attachés le *Comité* et l'*Office national des plantes médicinales*.

Pour terminer, m'adressant à une Société d'Horticulture, j'aborderai la question de savoir quel rôle, vous autres horticulteurs, vous pouvez jouer dans cette œuvre.

Dressés à des façons culturales variées, délicates, exigeant des soins méticuleux que vous devez donner avec non moins de discernement dans votre esprit que d'habileté dans vos mains, vous êtes, au point de vue technique, les plus qualifiés pour réussir dans la culture des plantes médicinales. Mais vous avez les soucis journaliers et absorbants de toutes vos productions florales, légumières et fruitières ; il vous est bien difficile de les aggraver de ceux de la création de cultures nouvelles aux résultats aléatoires, surtout en cette période de crise et quand l'Office ne pourrait vous apporter qu'une aide précaire, devant actuellement réserver entièrement ses modiques ressources aux entreprises en cours pour assurer leur vie. D'autre part, à supposer favorables les premiers essais, la plupart d'entre vous ne pourriez étendre votre production jusqu'aux grosses quantités rémunératrices. Mais il est toutefois des plantes dont le commerce ne demande que des quantités modestes, et d'ailleurs, pour les grosses quantités, ce qu'un seul ne pourrait obtenir, l'union d'un certain nombre l'obtiendrait : parmi les membres de la Société il en est, par exemple, qui font quelque peu de verveine odorante ; si besoin était, ils pourraient rassembler leurs récoltes pour l'offrir au commerce. Ce que des horticulteurs toulousains ont fait pour la violette, ils sauraient le refaire pour des plantes médicinales, pourvu

que le profit justifiait cette coopération. L'exploitation de certaines plantes exotiques pourrait à l'occasion donner ainsi d'intéressants résultats.

Cependant le nombre me paraît limité des cultures à entreprendre (1) avec espoir d'un rendement régulier sous le ciel toulousain : trop souvent à un printemps saturé de pluie y succède un été aride, avec une brusquerie dont s'accommoderaient mal la plupart des plantes à introduire. Sans doute nos vallées pyrénéennes leur seraient-elles plus accueillantes que la plaine de la Garonne.

Quant à la bonne volonté de votre part, à votre désir d'apporter à l'occasion votre collaboration dévouée à l'œuvre des plantes médicinales, ils ne font pas doute : la Société fait toujours bonne place aux plantes médicinales dans ses expositions, et d'autre part plusieurs d'entre vous ont déjà accordé un concours effectif au Comité régional des plantes médicinales ; je citerai particulièrement MM. VILLENAYSSAGUES, DUBOURG, BOUJARD, RETHAULT. Il m'est très agréable d'avoir à les remercier à nouveau, ainsi que le Bureau et tous les membres de la Société, au nom du Comité interministériel et de l'Office national.

E. MARTIN-SANS,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

DUPAIX (M^{lle} ANDRÉE). « *B. caryocyanus* » Beijerinck-Dupaix 1930. Étude morphologique et biologique. Recherches sur le mécanisme du phénomène de Charrin et Roger. (Agglutination sérique des bactéries). 4 vol. in-8°, 350 pages, librairie LE FRANÇOIS, Paris, 1933. — Dans ce beau travail, l'auteur, pour parvenir à une connaissance complète de la morphologie et de la biologie du *B. caryocyanus* DUPAIX, applique la plupart des techniques bactériologiques, y compris les plus délicates, des techniques de sérologie et de chimie physique, qu'elle a apprises aux côtés de son maître, M. le professeur LASSEUR. A l'occasion de chaque point particulier de son étude, elle évoque, avec le plus grand intérêt pour le lecteur, des problèmes biologiques de portée générale. La lecture de ce livre doit donc être conseillée à tout biologiste qui s'intéresse non seulement aux techniques nouvelles de recherche, mais à l'état actuel des conceptions bactériologiques.

1. Voir à ce sujet : EM. PERROT. Les Productions agricoles secondaires en association à la Grande Culture. *Revue des Agriculteurs de France*, 1933. Tirés à part au C. D. P. M.

Le *B. caryocyanus*, isolé tout d'abord par BADERINCK, puis étudié de façon très approfondie par M^{lle} A. DUPAIN, s'apparente au *B. pyocyanus*. L'auteur étudie successivement la morphologie et la cytologie de ce bacille (forme, structure, résistance aux conditions défavorables, mouvements, coloration), ses caractères de culture (sur milieux usuels, sur milieux spéciaux chimiquement définis, l'influence de l'oxygène, du pH, de la chaleur, etc.), son pigment la caryocyanine (conditions de formation, localisation, spectre), l'influence qu'exercent sur lui différentes substances chimiques, l'action de ce bacille sur les organismes vivants (pouvoir pathogène, réaction anticorps, etc...) et enfin la variabilité de ce bacille, ses conditions de variation, et sa place dans la classification.

La seconde partie du travail traite, à propos de l'agglutination du *B. caryocyanus*, du mécanisme de l'agglutination sérique des bactéries, que l'auteur désigne, avec M. LASSEUR, sous le nom de phénomène de CHARRIN et ROGER. Nous trouvons, à ce sujet, l'influence de la charge électrique, du pH, de la tension superficielle, etc.

Chacun de ces nombreux chapitres est accompagné d'indications bibliographiques fort nombreuses. Un tel travail représente bien plus qu'une thèse habituelle, et il faut louer M^{lle} A. DUPAIN non seulement d'avoir su mener à bien cette étude, mais encore d'avoir eu le courage d'entreprendre et de poursuivre une pareille tâche, dans les conditions, si difficiles, où se trouvent les chercheurs qui s'adonnent à la recherche scientifique pure.

Ce travail, comme le dit d'ailleurs, dans son introduction, M. le Professeur H. VINCENT, fait honneur au Laboratoire de microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

J. RÉGNIER.

COZIC (M^{lle}). **Étude biochimique du « *Bacterium xylinum* »**. Thèse Doct. Sc. phys. 1 vol. in-8°, 126 pages, Imprimerie LEBOT, Nemours, 1933. — Au début de ce travail, l'auteur définit les caractères de *B. xylinum*, tant morphologiques que culturels, et étudie tout particulièrement sa place dans la classification. Ceci l'amène à passer en revue les différents éléments carbonés que la bactérie peut utiliser : alcools simples, polyalcools, esters et éthers des polyalcools, oses et osides, aldéhydes et acides.

Dans le chapitre suivant, on trouve la description d'une méthode d'obtention et de purification de l' α et du β glucoheptitol, ce qui a permis de démontrer que le *B. xylinum* oxyde ce dernier corps en donnant un sucre réducteur donnant certaines réactions colorées, mais qui n'a pu être obtenu cristallisé. Appliquant les travaux biochimiques modernes, nés de la théorie des potentiels d'oxydo-réduction, M^{lle} Cozic étudie le comportement du *B. xylinum* en présence de colorants accepteurs d'hydrogène de R₁ supérieur à 8, et montre que la bactérie vit parfaitement en anaérobiose en réduisant toute une série de colorants, à condition, notamment, que le milieu contienne un des alcools ou polyalcools susceptibles d'être oxydés en aérobiose. Une bactérie très avide d'oxygène peut donc être cultivée en anaérobiose. L'auteur étudie alors, quantitativement, les réactions chimiques produites grâce à l'action, en quelque sorte catalytique, de la bactérie. Cette cinétique chimique lui permet, en outre, de préciser l'action de quelques inhibiteurs (divers bromacétates et isosulfocyanates) sur la croissance, la respiration et le pouvoir oxydo-réducteur de la bactérie.

Enfin l'action du cyanure de potassium montre que le corps augmente la vitesse de consommation d'oxygène par le *B. xylinum*.

Ce travail, très moderne de conception et de réalisation, riche de faits nouveaux et présenté clairement, est complété par une importante bibliographie.

R. DELÉVANG.

HENRIJEAN (F.) et WAUCOMONT (R.). **La digitale**. 1 vol. in-16, 192 pages (15 fig.). Bibliothèque scientifique belge. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1931. Prix : 15 francs. — L'action pharmacodynamique de la digitale présentera bien des points obscurs tant que ne sera pas élucidée complètement la physiologie normale et pathologique de la contraction cardiaque. C'est dans le but d'apporter quelques précisions à ce sujet que les auteurs de cette monographie abordent leur exposé par des notions d'anatomo-physiologie du myocarde déduites en partie de leurs résultats expérimentaux.

Les principes actifs sont ensuite passés en revue en faisant ressortir les différences d'action des glucosides et de leurs génines. Les récentes acquisitions de STOLL et KREIS apportent toutefois quelques modifications à introduire dans ce chapitre. Un point intéressant est envisagé concernant l'influence qu'exercent les sels minéraux et les saponines sur l'action cardiaque des glucosides. On doit tenir compte, et cela dans le cas d'un certain nombre de drogues, de l'action de ces substances « physiologiquement inactives » dont on n'a pas toujours soupçonné l'importance.

Si l'action de la digitale sur la contraction cardiaque est des plus frappantes et facile à schématiser par la règle des trois R (ralentissement, régularisation, renforcement), le problème est autrement compliqué si l'on vient à rechercher le mécanisme intime des phénomènes observés. Cette action s'exerçant d'une part sur le tissu nodal, d'autre part sur les éléments contractiles du ventricule est à rapprocher de l'action ionique du calcium qui, à l'opposé du potassium, diminue la perméabilité et l'imbibition des colloïdes protoplasmiques. L'action vaso-motrice du médicament relève d'un processus encore peu élucidé et l'on ignore sur quels éléments de la paroi vasculaire elle s'exerce. Cette action est d'ailleurs variable selon les territoires envisagés : la vaso-constriction intestinale s'accompagnant d'une vaso-dilatation rénale compensatrice si la dose employée n'est pas trop élevée.

La toxicité du médicament se manifeste par une inactivation élective des vagues vis-à-vis du ventricule, cette action étant abolie par celle du chloroforme. S'appuyant sur ces données, les auteurs conseillent de traiter les intoxications digitales par des inhalations de chloroforme et des injections de chlorure de potassium, en vue de rétablir l'action du vague.

Dans la dernière partie de l'ouvrage, sont envisagés les indications thérapeutiques de la digitale, les avantages et inconvénients des différentes voies d'administration et les doses à prescrire. Quant à la forme pharmaceutique à employer, les auteurs donnent la préférence aux préparations galéniques qui renferment tous les glucosides dans leurs formes naturelles, associés aux substances adjuvantes dont nous avons parlé. Ce livre, par les vues théoriques qu'il expose, s'adresse à tous ceux qu'intéressent les progrès de nos connaissances en pharmacodynamie et les conclusions pratiques auxquelles il aboutit ne laisseront pas d'être mises à profit par les thérapeutes.

G. VALETTE.

LECOQ (R.). **Travaux du laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye**. VIGOT frères, éd., Paris, 1934. — M. R. LECOQ, pharmacien en chef de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye, où il continue ses études sur les vitamines, sur les constitutions de certains régimes alimentaires, comme aussi sur diverses questions de chimie physiologique dans leurs applications à la thérapeutique, vient de réunir en un volume les publications faites en 1933 par ses collaborateurs et lui. Toutefois, il a éliminé celles des communications qui ne formaient pas un ensemble de recherches et qui devaient être ultérieurement complétées.

La première partie est réservée aux vitamines B dans leurs relations avec l'utilisation des divers constituants du régime alimentaire.

Dans la deuxième partie, il est traité de l'acide phosphorique, de la vitamine D, du lactose et des bacilles lactiques, de la calcification osseuse dans le rachitisme (R. LECOQ, F. VILUIS et H. VILLETTE).

Les questions de thérapeutique et de diététique portent sur les extraits sodiques, la richesse vitaminique des dattes fines, le malt et la pratique du maltage, etc.

Cette idée, qui a été déjà réalisée dans d'autres laboratoires, ne peut qu'être approuvée, car elle se justifie par le double point de vue suivant : 1° le groupement des travaux et idées d'un chercheur évitant les pertes de temps dans les recherches des publications; 2° l'influence que cela peut exercer sur les Pouvoirs publics et les milieux intéressés, qui ont ainsi la preuve de l'activité scientifique des laboratoires, qui subsistent avec des maigres ressources — quand il y en a — de l'Etat et grâce à des donations particulières d'intéressés ou de personnalités heureuses de concourir à l'étude scientifique dont la société bénéficie.

Félicitons donc M. LECOQ de sa décision et souhaitons-lui de continuer longtemps à enrichir le patrimoine scientifique de son pays.

EM. PERROT.

Medicamenta (Guida teorico-pratica per sanitari). 4^e édition (36^e mille), 2 vol. cartonnés, ensemble 3.112 pages. Prix 100 lire, édités par la *Cooperativa farmaceutica*, Milan, 1932-1933. — Cet ouvrage remarquable, assez comparable à l'*Officine de DOBVAULT*, vient de paraître à nouveau, divisé en deux volumes d'un format commode (19 × 12 cm.), marquant, en raison du nombre des pages et de la bonne mise au point du texte, un progrès très notable par rapport à l'édition précédente.

Le tome premier (1158 pages) contient vingt chapitres de généralités, sur la technique pharmaceutique, l'art de formuler (y compris l'homéopathie), l'organothérapie, les vitamines, les sérums, vaccins, ferments et virus, la diététique, l'hygiène, la désinfection, les empoisonnements et secours d'urgence, l'art vétérinaire, l'analyse chimique, la législation sanitaire, etc.

Le second tome, le plus copieux (pages 1159 à 3112), est surtout consacré au dictionnaire alphabétique des médicaments, suivi de 30 pages de tableaux d'incompatibilités physico-chimiques, d'une liste d'ouvrages à consulter, d'un index thérapeutique et des tables bien détaillées des matières et des auteurs. Le tout est imprimé, avec netteté, d'un texte assez fin mais néanmoins très lisible. Le fait qu'il est rédigé en italien n'est pas une cause de sérieuse difficulté pour la consultation de cet ouvrage, appelé à rendre surtout à l'officine du pharmacien, mais aussi dans le cabinet du médecin, les plus précieux services, en raison de sa documentation riche et récente.

R. WEHIZ.

INVERNI (C. B.). **Piante medicinali e loro estratti in terapia.** 4 vol., 400 pages, Bologna, 1933. — Cet important ouvrage italien s'est inspiré de celui si remarquable que le Dr BUSSEMORET a consacré jadis à l'étude des « Préparations galéniques ».

De chacune des drogues les plus fréquemment utilisées en thérapeutique humaine, le Dr INVERNI fait connaître la composition chimique, les propriétés thérapeutiques, l'action pharmacologique, les synergismes et antagonismes, la toxicologie, les incompatibilités chimiques et physiologiques, les contre-indications, enfin les formes galéniques. En outre, il donne de nom-

breuses formules d'associations médicamenteuses à base végétale, avec leur posologie et leurs indications. Enfin, huit planches hors texte reproduisent photographiquement l'aspect extérieur des drogues les plus fréquemment utilisées.

R. H.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Action pharmacologique du chlorure d'or. ORESTANO (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1932, 43, p. 413-447. — Le chlorure d'or, administré par voie gastrique, présente une action émétique marquée chez le chien ; chez le lapin, pratiquement il n'est pas absorbé et est très bien toléré par le tube gastro-intestinal. Par la voie sous-cutanée il est absorbé en partie, en provoquant la mort à doses élevées, probablement par lésions rénales, et il se transforme en partie localement en or métallique non absorbable. Injecté très rapidement dans les veines, il est mortel pour le cœur à la dose de 0 gr. 0008 % par kilogramme. Injectée lentement la dose minima mortelle immédiatement est de 0 gr. 0008 par kilogramme. La dose minima mortelle à distance est de 0 gr. 038 par kilogramme. L'action pharmacologique est due seulement à l'ion or, il faut exclure le facteur acidité de la solution de chlorure d'or. Il provoque une hémolyse intense avec hémoglobinurie. Il est éliminé par le rein et la mort à distance est due avant tout aux lésions rénales.

P. B.

Action pharmacologique du thiosulfate d'or et de sodium. ORESTANO (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 259-277. — Pour le chlorure d'or, comme pour le thiosulfate d'or et de sodium, l'agent pharmacologique est le cation Au, sous forme d'ion positif dans le cas du chlorure d'or primitivement, et secondairement pour le thiosulfate.

P. B.

Action pharmacologique du sulfure aureux-aurique colloïdal. ORESTANO (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 289-297.

P. B.

Action pharmacologique de l'or colloïdal. ORESTANO (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 298-307.

P. B.

Distribution et comportement dans l'organisme du cobalt administré sous forme de chlorure de cobalt et de cobaltprotéine. UNTERSTEINER (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1931, 41, p. 410-418. — Le cobalt administré sous forme de sel simple (chlorure), en tant que Co bivalent, est plus rapidement absorbé et éliminé que quand il est administré fixé à une molécule protéique et trivalent. Le cobalt bivalent disparaît vite du sang, il reste peu de temps dans la rate et est cédé rapidement par le foie à l'émonctoires rénal. Le cobalt trivalent est absorbé plus lentement et reste plus longtemps dans la rate et le sang.

P. B.

Influence de l'alimentation sur l'intoxication par le tétrachlorure de carbone chez le chien. CUTLER (J. T.). *J. Pharm. exp.*

Thér., 1932, 45, p. 209-226. — Pour protéger le chien contre les lésions hépatiques résultant de l'intoxication par CCl_4 , l'alimentation doit tendre à ne pas augmenter la guanidine comme le fait la viande, elle doit être riche en calcium pour combattre l'intoxication guanidinique et être riche en hydrates de carbone pour lutter contre l'hypoglycémie. P. B.

Premières expériences pharmacologiques sur le molybdène. AGNOLI (R.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 235-258. — Toxicité très faible. P. B.

Le thallium. V. Comportement du thallium dans l'organisme. TESTONI (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 44, p. 328-351. P. B.

Influence de la lumière sur la toxicité de la tryptaflavine. LEVRAT (M.) et MORELON (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 181-183. — La mise à l'obscurité de l'animal en expérience ne diminue en rien la toxicité de la tryptaflavine. P. B.

Action toxique des petites doses de tryptaflavine chez le lapin. LEVRAT (M.) et MORELON (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 184-185. — La tryptaflavine peut, malgré la rapidité de son élimination urinaire, s'accumuler dans une certaine mesure et des petites doses répétées déterminent régulièrement des accidents de néphrite aiguë azotémique identiques aux accidents obtenus par l'emploi de doses fortes. P. B.

Action antiseptique et tension superficielle. Recherches sur l'action antiseptique de trois nitro-éthylène-diamine-quinoléines isomères. BOVET (D.) et DEMANCHE (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 270-272. — Pour ces trois isomères la tension dynamique est la même, seule la tension statique varie et dans le même sens que le pouvoir antiseptique. P. B.

Action bactériologique de certains acides organiques synthétiques vis-à-vis du « Mycobacterium lepre » et d'autres bactéries acido-résistantes. STANLEY (W. M.), COLEMAN (G. H.), GREER (C. M.), SAGES (J.) et ADAMS (R.). *J. Pharm. exp. Thér.*, 1932, 45, p. 121-162. — Étude de toute une série d'acides aliphatiques au point de vue de leur pouvoir bactéricide contre le *Bacterium lepre* et les bactéries acido-résistantes. Importance, en particulier, du poids moléculaire de ces acides, l'effet maximum apparaissant habituellement dans les molécules possédant 13 à 18 atomes de carbone. Étude des divers autres facteurs entrant en jeu dans les rapports entre la constitution chimique et l'activité bactéricide de ces corps. P. B.

Action d'un dérivé soluble de l'hexylrésorcinol. GREWAL (K. S.). *J. Pharm. exp. Thér.*, 1932, 45, p. 283-290. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|--|--------|
| Mémoires originaux : | | | |
| P. GILLOT et Y. TUCKOV. Contribution à l'étude de quelques tanins. | 237 | de numération des microbes. Numération de la totalité des microbes visibles (<i>suite et fin</i>). . . | 291 |
| J. GIROUX et J. SUSPLUGAS. Morphologie externe du « <i>Grindelia robusta</i> » Nutt (<i>à suivre</i>) | 265 | Législation pharmaceutique : | |
| M ^{lle} M.-Th. FRANÇOIS. Sur la gélification des huiles d'« <i>Aleurites</i> » dites huiles de bois de Chine, par les sels halogénés d'antimoine. . . | 269 | La loi italienne sur l'exercice de la Pharmacie | 303 |
| JEAN SAVARE. Les vitamines dans l'huile d'olive | 272 | Variétés : | |
| J. MAHEU et J. CHARTIER. Pharmacographie des digitales (<i>à suivre</i>) | 280 | M.-M. JANOT. La vanille; production, consommation et réglementation. | 309 |
| JEAN RÉGNIER et LUCIEN NEIPP. Contribution à l'étude des méthodes | | Bibliographie analytique : | |
| | | 1 ^o Livres nouveaux | 313 |
| | | 2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes. | 317 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾

Contribution à l'étude de quelques tanins.

Au cours de recherches entreprises sur le dosage des tanins dans les végétaux, nous avons eu l'occasion d'isoler et d'étudier les tanins du *Potentilla Tormentilla* NECK., du *Quercus sessiliflora* SM., du *Geranium pratense* L. et du *Geranium silvaticum* L.

PRÉPARATION

L'extraction des tanins fut effectuée en partant d'organes fraîchement récoltés et en parfait état. Nous avons utilisé, comme matière première, des rhizomes ne présentant aucune trace de rouge tannique et des écorces, entièrement lisses, provenant de jeunes rameaux.

Les organes furent divisés en fragments à l'aide d'un couteau à lame inoxydable et immergés, immédiatement, dans de l'eau distillée bouillie contenant 1 gr. 50 à 2 gr. $\frac{0}{\infty}$ d'acide oxalique. Après quarante-huit heures de macération, en vase clos, ils furent broyés dans un mortier de verre, en présence de sable lavé, et la poudre obtenue fut lixiviée d'abord par l'eau froide acidulée, puis par l'eau chaude.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

Les solutions extractives furent soumises à des précipitations fractionnées par l'acétate neutre de plomb et les fractions moyennes décomposées par l'hydrogène sulfuré. Les liqueurs correspondantes, après avoir été débarrassées de l'hydrogène sulfuré et de l'acide acétique par distillation dans le vide, furent lavées à l'éther éthylique, puis évaporées sous pression réduite et à basse température. Les extraits taniques obtenus furent dissous dans la plus petite quantité possible d'alcool et les solutions alcooliques, additionnées d'un grand volume d'éther. Les tanins ainsi précipités furent lavés avec de l'éther, repris par un peu d'eau distillée, desséchés dans le vide sulfurique et pulvérisés.

Toutes les opérations destinées à la purification des tanins furent faites dans le minimum de temps et à très basse température.

PROPRIÉTÉS

Les tanins obtenus à la suite de ces manipulations se présentent en poudres brun rougeâtre, amorphes, inodores, de saveur astringente. Ils sont solubles dans l'eau, avec laquelle ils donnent des solutions limpides, acides à l'hélianthine ($\text{pH}=3,1$ à $4,4$). Ils sont également solubles dans l'alcool, l'acétone hydratée, très peu solubles dans l'éther éthylique.

Ils conservent leurs propriétés en ampoules scellées, ou en flacons colorés et parfaitement bouchés. Mais lorsqu'ils ont été exposés pendant un certain temps à la lumière et à l'humidité, ils deviennent partiellement insolubles et fournissent des solutions aqueuses plus ou moins troubles.

RÉACTIONS QUALITATIVES

Nous avons soumis les tanins isolés à différents essais, notamment à celui de STIASNY ⁽¹⁾ au formol chlorhydrique, et à la série des réactions de PROCTER ⁽²⁾. Le tableau I résume les résultats obtenus.

PRODUITS DE DÉGRADATION

Nous avons complété la caractérisation des tanins isolés en les soumettant à la distillation sèche, ainsi qu'à l'action des acides minéraux et des alcalis à chaud.

DÉCOMPOSITION PYROGÉNÉE. — Desséchés, puis chauffés progressive-

1. STIASNY. *Collegium*, 1912, **1**, p. 483; **2**, p. 1485.

2. PROCTER. D'après JACOMET. *Matières tannantes-Cuir*, 1911, p. 8 et 180.

TABLEAU I.

| RÉACTIONS | <i>Potentilla Tormentilla</i> | <i>Quercus sessiliflora.</i> | <i>Geranium pratense</i> | <i>Geranium silvaticum</i> |
|-----------------------------------|--|---|--|--|
| Formol chlorhydrique. | Précipité se formant déjà à froid. Complet, après 15 minutes d'ébullition, avec la tormentille des bruyères, incomplet avec la tormentille des tourbières. | Précipité se formant lentement à froid. Abondant, mais incomplet après 30 minutes d'ébullition. | Précipité incomplet après 30 minutes d'ébullition. | Précipité incomplet après 30 minutes d'ébullition. |
| Eau bromée. | Précipité immédiat. | Précipité se formant lentement. | Pas de précipité. | Précipité se formant très lentement. |
| Acide nitreux. | Coloration brun foncé. | Coloration rouge Bordeaux, puis brun foncé et, finalement, précipité brun. | Coloration rouge Bordeaux passant au bleu. | Coloration rouge Bordeaux passant au bleu. |
| Alun de fer. | Coloration bleu vert. | Coloration bleu noir. | Coloration bleu foncé. | Coloration bleu foncé. |
| Sulfate de cuivre et ammoniacale. | Précipité soluble dans un excès d'ammoniacale. | Précipité insoluble dans un excès d'ammoniacale. | Précipité insoluble dans un excès d'ammoniacale. | Précipité insoluble dans un excès d'ammoniacale. |
| Eau de chaux. | Pas de précipité. Louche, brunâtre, se formant lentement. | Précipité brun rougeâtre. | Précipité rose brunâtre. | Précipité rose brunâtre. |
| Copeau de sapin. | Coloration violette se formant assez vite. | Coloration violette se formant lentement. | Pas de coloration violette. | Pas de coloration violette. |
| Cyanure de potassium. | Pas de coloration. | Coloration rose. | Coloration rose passant au rouge, disparaissant puis réapparaissant par agitation. | Coloration rose passant au rouge, disparaissant puis réapparaissant par agitation. |
| Bichromate de potassium. | Précipité brun chocolat se formant lentement. | Précipité brun chocolat se formant lentement. | Précipité brun chocolat se formant lentement. | Précipité brun chocolat se formant lentement. |
| Acétates de plomb. | Précipité jaune brunâtre. | Précipité jaune brunâtre. | Précipité de couleur crème. | Précipité de couleur crème. |
| Sels d'alcaloïdes. | Précipité blanchâtre. | Précipité blanchâtre. | Précipité blanchâtre. | Précipité blanchâtre. |

TABLEAU II.

| DÉCOMPOSITION | <i>Potentilla Tormentilla.</i> | <i>Quercus sessiliflora</i> | <i>Geranium pratense</i> | <i>Geranium silvaticum</i> |
|------------------|--|--|---|---|
| Par la chaleur. | Pyrocatechine. Rouge + sucre réducteur + ac. gallique dans la tormentille des tourbières. Acide protocatéchine + phloroglucine. | Pyrocatechine + pyrogallol. Rouge + sucre réducteur. Acide gallique + ac. ellagique. Acide protocatéchine + phloroglucine. | Pyrogallol. Rouge + sucre réducteur. Acide gallique + ac. ellagique. Acide protocatéchine. | Pyrocatechine + pyrogallol. Rouge + sucre réducteur. Acide gallique + ac. ellagique. Acide protocatéchine. |
| Par les acides. | | | | |
| Par les alcalis. | | | | |

ment au bain de sable jusqu'à 180°-200°, les tanins ont donné soit de la pyrocatechine (tormentille), soit du pyrogallol (géranium des prés), soit un mélange de ces deux composés phénoliques (chêne et géranium des bois).

HYDROLYSE PAR LES ACIDES. — Sous l'influence de l'acide sulfurique à 3 % et à chaud, le tanin de la tormentille des bruyères, les tanins du chêne et des géraniums ont fourni des sucres réducteurs et des rouges tanniques. Le tanin de la tormentille des tourbières a donné, de plus, de l'acide gallique. Les tanins du chêne et des géraniums ont fourni, outre l'acide gallique, de l'acide ellagique.

ACTION DES ALCALIS. — Traités par la potasse, à la température de 180°-190°, les rouges tanniques de la tormentille, du chêne et des géraniums ont fourni de l'acide protocatéchine. Ceux de la tormentille et du chêne ont donné, en outre, de la phloroglucine.

Nous avons d'ailleurs réuni dans le tableau II les produits de décomposition obtenus au cours de ces manipulations.

NATURE ET COMPOSITION

Les résultats qui précèdent montrent que le tanin de la tormentille des bruyères est de nature exclusivement pyrocatechinique, tandis que les tanins de la tormentille des tourbières, de l'écorce de chêne et des géraniums sont des tanins mixtes, c'est-à-dire des mélanges de tanin catéchinique et de tanin pyrogallique.

Nous avons déterminé la fraction catéchinique des tanins isolés en nous basant sur les propriétés des tannoformes qu'ils fournissent. En effet, en effectuant la réaction qualitative de STIASNY au formol chlor-

hydrique, nous avons constaté que le galloforme fourni par l'acide gallique, de même que les tannoformes des tanins pyrogalliques (noix de galle), sont solubles dans l'eau bouillante, tandis que les tannoformes des tanins catéchiques purs (tormentille) sont complètement insolubles. Dans les mêmes conditions, les tannoformes des tanins mixtes (chêne et géraniums) sont partiellement solubles.

Ces propriétés nous ont permis de titrer volumétriquement les tannoformes par la méthode chromique et de déterminer la teneur des tanins mixtes en tanin catéchique. Voici, succinctement résumé, le mode opératoire que nous avons suivi :

PRÉPARATION DES TANNOFORMES. — Les différents tannoformes ont été obtenus en faisant bouillir pendant trente minutes, dans une fiole conique munie d'un réfrigérant ascendant, 200 cm³ de solution taninique à 0 gr. 40 ‰, 100 cm³ de formol à 40 ‰ et 50 cm³ d'acide chlorhydrique pur. Après décantation, les précipités ont été lavés soigneusement à l'eau bouillante, recueillis sur creusets-filtres et desséchés à 100°.

POUVOIR RÉDUCTEUR DES TANNOFORMES. — Avant de procéder au titrage, il était nécessaire de déterminer le facteur de réduction des divers tannoformes, c'est-à-dire la quantité de ces principes susceptible de réduire 1 cm³ de solution normale de bichromate de potassium.

A cet effet, nous avons oxydé, pendant dix minutes et dans les conditions décrites précédemment, 0 gr. 100 de chacun des tannoformes par 40 cm³ de mélange argento-sulfo-chromique (20 cm³ sol. N de bichromate de potassium + 20 cm³ SO₄H² pur + 0 gr. 600 NO₃Ag crist.). Nous avons ainsi obtenu les facteurs suivants :

| | TANNOFORME fourni par 100 gr. de tanin | CENT. CUBES de Cr ⁶⁺ O ³⁺ K ⁺ pour 0 gr. 10 de tannoforme | FACTEUR DE RÉDUCTION exprimé en | |
|----------------------------|---|--|------------------------------------|------------------|
| | | | tannoforme | tanin catéchique |
| Tormentille des bruyères . | 107,5 | 19 | 0,0052 | 0,005 |
| — des tourbières. | 96 | " | " | " |
| Chêne rouvre. | 78 | 19 | 0,0032 | 0,005 |
| Géranium des bois. | 54 | 16,8 | 0,0039 | 0,0056 |
| Géranium des prés. | 20 | 17,2 | 0,0058 | 0,0055 |

TITRAGE DES TANNOFORMES. — Dans une fiole conique d'ERLENMEYER, on introduit 10 cm³ d'une solution contenant 0 gr. 30 à 0 gr. 40 ‰ de tanin, 5 cm³ de formol à 40 ‰ et 2 cm³ 5 d'acide chlorhydrique pur. On adapte l'erlen à un réfrigérant ascendant et on porte à l'ébullition pendant trente minutes. Après refroidissement, on décante soigneusement le liquide sur un creuset-filtre en verre d'Iéna (forme I G 4). On introduit dans l'erlen 50 à 60 cm³ d'eau distillée bouillante et on entre-

tient l'ébullition pendant cinq minutes. On laisse reposer quelques instants et on décante le liquide encore chaud sur le même creuset ('). On renouvelle le lavage jusqu'à obtention d'un filtrat incolore; celui-ci, refroidi et saturé d'acétate de sodium, ne doit plus réagir avec l'alun de fer, ce qui indique que le galloforme et les tannoformes solubles ont été éliminés. En général, 200 à 300 cm³ d'eau suffisent. Finalement, le tannoforme insoluble est entraîné sur le creuset, puis oxydé, pendant dix minutes, par 20 cm³ de mélange argento-sulfo-chromique (10 cm³ sol. N de bichromate + 10 cm³ SO³H⁺ pur + 0 gr. 300 NO³Ag crist.). L'oxydation du précipité et le titrage de l'excès d'acide chromique sont effectués dans les conditions que nous avons précisées antérieurement ('). Le volume de bichromate réduit, multiplié par le facteur correspondant au tannoforme considéré, donne le poids de tanin catéchique contenu dans la prise d'essai.

Cette technique, appliquée aux tanins de la tormentille, du chêne rouvre et des géraniums, nous a fourni les résultats suivants :

RHIZOME DE TORMENTILLE. — En analysant des rhizomes du *Potentilla Tormentilla* récoltés, d'une part, dans les tourbières des Vosges, et, d'autre part, dans les bruyères, nous avons constaté que la composition du tanin varie avec la nature du sol. En effet, tandis que la tormentille des bruyères fournit un tanin catéchique pur, la tormentille des tourbières donne un produit contenant seulement 92 % de tanin pyrocatechique. D'ailleurs, il est à remarquer que, selon que la tormentille croît dans un terrain sablonneux et sec ou dans un sol humide et marécageux, ses rhizomes se présentent en tubercules épais et nouveaux ou en fragments cylindro-coniques, de la grosseur du petit doigt. Nous nous proposons, du reste, d'étudier d'une façon plus approfondie l'influence exercée par l'habitat sur la morphologie et la composition chimique de ce rhizome.

ÉCORCE DE CHÊNE ROUVRE. — L'écorce du *Quercus sessiliflora* contient un tanin mixte, à prédominance catéchique. Le tanin de l'écorce fraîche est constitué par 61 % de tanin catéchique, tandis que le tanin isolé et purifié en renferme 74 %.

RHIZOME DU GÉRANIUM DES BOIS. — Le *Geranium silvaticum* renferme un tanin mixte, dont la fraction catéchique atteint 51,4 % dans le tanin isolé à l'état pur et 42,8 % seulement dans celui qui est contenu dans les rhizomes frais.

1. Pour activer la filtration, il est bon de placer le creuset sur une fiole à filtration dans le vide.

2. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, p. 137-144.

RHIZOME DU GÉRANIUM DES PRÉS. — Le *Geranium pratense* contient un tanin mixte, à prédominance pyrogallique. Le tanin isolé à l'état pur renferme 19 % de tanin catéchique, tandis que celui des rhizomes frais n'en contient que 12,4 %.

On peut s'étonner, au premier abord, que les tanins isolés et purifiés soient plus riches en tanin catéchique que ceux qui sont contenus dans les organes frais. Cette anomalie s'explique par ce fait que la préparation des tanins mixtes exige des lavages et des précipitations par l'éther éthylique. Les tanins pyrogalliques étant plus solubles dans ce dissolvant que les tanins pyrocatechiques, l'écart observé est d'autant plus grand que la purification a été plus poussée.

Il convient de signaler que les rhizomes frais du *Geranium pratense* et du *Geranium silvaticum* renferment une certaine quantité d'acide gallique et d'acide ellagique à l'état libre.

ROUGES TANNIQUES

Au cours de l'isolement des tanins à l'état pur, nous avons constaté que plus un tanin est coloré, plus il est pauvre en oxygène et moins il est soluble. Cette observation nous a incités à déterminer le pouvoir réducteur des rouges tanniques vis-à-vis du mélange sulfo-chromique.

Les rouges examinés ont été obtenus en hydrolysant les tanins isolés par les acides minéraux : 2 gr. de tanin ont été introduits dans une fiole conique avec 100 cm³ d'acide sulfurique à 5 % (en poids), et la solution obtenue a été maintenue à l'ébullition pendant soixante-douze heures, au moyen de la veilleuse d'un bec BUNSEN et avec réfrigérant ascendant. Le précipité a été recueilli sur un creuset-filtre taré, lavé avec de l'eau bouillante jusqu'à obtention d'un filtrat incolore, séché à 100° et pesé.

Nous avons alors soumis 0 gr. 100 de chacun de ces rouges à l'oxydation chromique, comme s'il s'agissait d'un tannoforme. Le tableau suivant indique la proportion de rouge fournie par les tanins correspondants, ainsi que les pouvoirs réducteurs de ces deux principes :

| | ROUGE fourni par 100 gr. de tanin | CENT. CUBES DE SOL. N DE $\text{Cr}^{\text{O}}\text{K}^{\text{S}}$ réduits par 0 gr. 100 de : | |
|-------------------------------------|---|--|-------|
| | | tanin | rouge |
| <i>Geranium silvaticum</i> . . . | 51 | 15,1 | 17,1 |
| <i>Quercus sessiliflora</i> . . . | 71 | 17,3 | 19,0 |
| <i>Geranium pratense</i> . . . | 17 | 14,6 | 21,5 |
| <i>Potentilla Tormentilla</i> . . . | 98 | 20,3 | 25,7 |

On voit par ces résultats que les rouges tanniques exigent plus de bichromate que les tanins dont ils dérivent. Ils semblent donc résulter, non de l'oxydation de ces principes, mais de leur déshydratation ou de

leur condensation. Ces essais confirment l'opinion émise en 1883 par Etti (*), à savoir que les rouges ne sont que les anhydrides des tanins correspondants.

CONCLUSIONS

Les recherches que nous venons de relater succinctement (*) montrent que, exception faite du tanin de la tormentille des bruyères, qui est de nature exclusivement pyrocatechique, les tanins de la tormentille des tourbières, du chêne rouvre, du géranium des bois et du géranium des prés sont des tanins mixtes, contenant une quantité plus ou moins grande de tanin pyrogallique.

Il est à remarquer que les tanins qui produisent des phlobaphènes à l'état naturel et des rouges sous l'action des acides fournissent, avec la formaldéhyde et en présence d'acide chlorhydrique, des tannoformes insolubles. Contrairement à une opinion admise généralement, ces tannoformes sont susceptibles de donner des indications précieuses au point de vue quantitatif. En effet, leur titrage volumétrique par le mélange argento-sulfo-chromique nous a permis d'établir, comme suit, la composition des tanins isolés :

| | TANIN CATÉCHIQUE pour 100 |
|------------------------------------|------------------------------|
| Tormentille des bruyères | 99 |
| — des tourbières | 92 |
| Chêne-rouvre | 74 |
| Géranium des bois | 51,4 |
| — des prés | 19 |

Enfin, l'oxydation des rouges tanniques par le mélange chromique montre que ces principes ne résultent pas de l'oxydation des tanins, mais de leur déshydratation ou de leur condensation.

P. GILLOT.

Y. TUCAKOV.

1. ETTI. *Monatsh. f. Chem.*, 1883, 4, p. 312.

2. On trouvera de plus amples renseignements dans un récent mémoire de Y. TUCAKOV (*Th. Doct. Univ. Pharm., Nancy, 1934*).

Morphologie externe du « *Grindelia robusta* » Nutt.

Le genre *Grindelia*, créé en 1807 par WILLDENOW qui le dédia au botaniste allemand GRINDEL, comprend environ 25 espèces originaires soit des régions situées à l'ouest de l'Amérique du Nord, soit encore du Pérou ou du Chili.

WILLDENOW groupa dans le genre *Grindelia* plusieurs espèces considérées à ce moment comme faisant partie des *Astr.* *Doronicum*, *Inula*, etc. Enfin d'autres genres, décrits postérieurement à 1807, ont été rattachés, d'après la loi de priorité, au genre *Grindelia*; ce sont les genres : *Donia* R. Br. (1813); *Aurelia* Cass. (1813); *Demetria* Lag. (1816); *Doniana* Rafin. (1818); *Chrysophthalmum* Phil. (1838).

La taxinomie de ce genre a été et reste encore particulièrement discutée. A notre avis, il faut en chercher la raison dans l'extraordinaire plasticité des espèces qui composent le genre *Grindelia*. D'ailleurs, on trouve d'une façon constante sur le marché, sous le nom de *Grindelia robusta*, un mélange de plusieurs espèces, en particulier de *Grindelia camporum* Greene, *Gr. cuneifolia* Nutt., *Gr. squarrosa* Dunal.

Depuis de nombreuses années déjà, MAISCH (1878) et HOLMES (1878), examinant des échantillons commerciaux de *Grindelia*, provenant les uns du marché américain, les autres du marché anglais, affirmaient que 3 espèces au moins étaient vendues sous le nom de *Grindelia robusta*, la majeure partie étant du *Grindelia squarrosa* Dunal.

Par contre PERREDÈS (1906), dans une étude fort minutieuse, prétend que *Gr. cuneifolia* Nutt. et sa variété *paludosa* sont fournies dans le commerce sous l'étiquette de *Grindelia robusta*, tandis que *Gr. camporum* Greene remplace *Grindelia squarrosa*.

En France, l'usage du *Grindelia* était jusqu'ici relativement restreint, et depuis quelques années des plantations de *Grindelia robusta* Nutt., réalisées par les soins de la Société d'Horticulture de l'Hérault et de l'Office national des Matières premières pour la Droguerie, répondaient aux besoins de plusieurs maisons françaises. A l'heure actuelle, en raison de ses propriétés thérapeutiques réelles, cette drogue semble devoir connaître en France un succès plus grand dans le monde médical (V. LECLERC, 1932), et il nous a semblé opportun de donner quelques renseignements précis sur la morphologie, l'anatomie, l'écologie et l'activité thérapeutique de cette espèce.

Le *Grindelia robusta* Nutt., qui fait le sujet de cette note, provient de graines fournies en 1919 au Jardin des Plantes de l'Université de Montpellier par le botaniste californien HERMANN KNOCH. L'authenticité de cette espèce a d'ailleurs été confirmée par DAVEAU en 1927, bien que certains des caractères morphologiques des individus issus de ces graines soient différents de ceux donnés par NUTTALL.

Le *Grindelia robusta* est décrit en 1841 par NUTTAL comme une plante herbacée, robuste, d'environ 50 à 60 cm. de haut (18 pouces), *apparemment bisannuelle*. Les feuilles longues de 4 cm. et larges de 3 cm. sont oblongues, obtuses, amplexicaules et grossièrement dentées sur les bords; les supérieures sont aiguës, presque entières; l'inflorescence en forme de corymbe est formée de capitules très larges; l'involucre écailleux est feuillu à la base; le stigmate velu, effilé, dépasse légèrement la corolle; le pappus est formé de deux soies.

On peut se reporter pour cette description à la reproduction d'une planche dessinée par PERREDÈS d'après l'échantillon type de NUTTAL (fig. 1). Cet échantillon se trouve actuellement au British Museum.

Une note de PERREDÈS (1906) indique que dans l'échantillon qui a servi à NUTTAL les akènes ne sont pas suffisamment mûrs pour présenter leurs caractères définitifs. Mais GRAY, dans la *Synoptical Flora of North America*, mentionne que les akènes de *Grindelia robusta* Nutt., au moins ceux de l'extérieur, sont « obliquement auriculés ou largement unidentés ». D'autre part, d'après DAVEAU (1927), les semences de *Grindelia robusta* sont « assez épaisses, côtelées, plus ou moins anguleuses, parfois ridées; celles des fleurs rayonnantes triquètres; celles du disque comprimées; des soies peu nombreuses (2 à 6), caduques, surmontent ce fruit ».

Ces caractères méritent d'être retenus, car, d'après PERREDÈS, le *Grindelia robusta* tel qu'il est décrit par NUTTAL serait extrêmement rare. On ne le trouverait qu'à San Pedro en Haute-Californie, et encore y serait-il peu abondant.

Mais des essais de culture, qui sont pratiqués depuis dix ans dans la région de Montpellier, essais que nous avons nous-mêmes multipliés depuis quatre ans, nous permettent d'affirmer que cette espèce est nettement polymorphe. Après deux ou trois ans de culture, elle se présente sous des aspects différents, selon la nature du terrain, l'exposition et le climat.

D'une façon générale, on peut dire que cette espèce préfère aux terrains secs et compacts, qu'ils soient calcaires ou non, les terres meubles des jardins et surtout les terrains sablonneux des dunes maritimes.

C'est ainsi que des éclats de souches et des jeunes plants de *Grindelia robusta* Nutt., abandonnés depuis novembre 1931 près de Montpellier, à Palavas, en terrain sablonneux, à 40 m. à peine de la mer, mais à l'abri du vent, ont donné naissance à des plants extrêmement robustes et dont le développement est énorme: certains de ces pieds de *Grindelia* atteignent plus de 1 m. 80 de haut. Cette espèce est d'ailleurs pérennante et non « apparemment bisannuelle » comme l'indique NUTTAL.

Les feuilles situées sur la partie médiane de la tige répondent à la description de NUTTAL; toutefois elles sont plus développées, en parti-

culier dans le sens de la longueur. Les tiges meurent à la fin de l'automne,

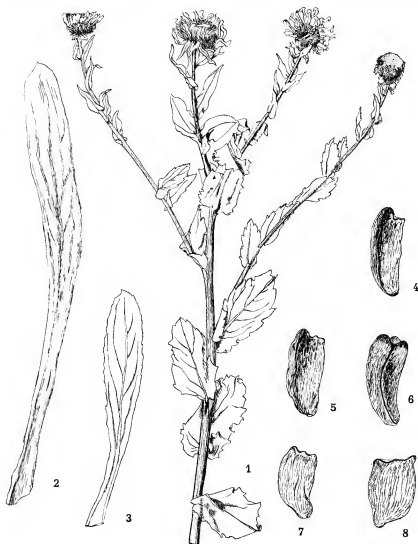


FIG. 1. — *Grindelia robusta* Nutt., d'après PERREDES.

FIG. 2, 3. — Feuilles radicales de *Grindelia robusta* Nutt.

Akènes de *Grindelia robusta* Nutt.

FIG. 4, 5, 6. — Akènes marginaux.

FIG. 7, 8. — Akènes centraux.

et on ne rencontre pendant l'hiver qu'une touffe de feuilles radicales dont la morphologie est nettement différente (fig. 2, 3). Très développées

(14 à 15 cm. de long sur 3 à 4 cm. de large), elles s'atténuent à leur partie inférieure en une sorte de pétiole; elles ne sont le plus souvent que faiblement dentées.

Les capitules sont en général volumineux, et si l'allure corymbiforme de l'inflorescence est ici moins apparente il faut en voir la raison dans le développement considérable du végétal. Sur ce sol sableux, *Grindelia robusta* est envahissant; les akènes mûrs, disséminés autour de chaque pied, germent en grand nombre, donnant naissance à de jeunes plants qui se développeront rapidement.

D'autres pieds de *Grindelia*, provenant, comme dans le cas précédent de graines fournies par KNOCHE, furent plantés à la même date, aux environs de Montpellier, à 10 km. à peine des plants précédents, dans la garrigue sur un sol argilo-calcaire très compact et dans un endroit ombragé.

Dans ces conditions, les plants obtenus se sont moins développés que précédemment; ils ne dépassent pas 50 cm. de hauteur et se rapprochent morphologiquement du type de NUTTAL. Toutefois là encore l'individu est pérennant et la morphologie des feuilles radicales reste différente de celle des feuilles de la tige. Quant à la reproduction spontanée elle a lieu, mais le nombre des jeunes plants est bien moins élevé que précédemment.

D'autres essais furent encore tentés sur des sols différents et sous des expositions variables: à Bédarieux et au Jardin d'Essais de Montpellier, par les soins de la Société d'Horticulture de l'Hérault, au Jardin des Plantes de l'Université de Montpellier, chez divers particuliers. Selon les conditions de culture, les pieds obtenus se rapprochent, par leurs dimensions et leur morphologie, de l'un ou de l'autre des deux types extrêmes décrits précédemment; mais dans tous ces types, quelle qu'en soit l'origine: sol sablonneux, garrigue ou terre meuble de jardin, toujours les akènes présentent un caractère constant. Ils peuvent varier quelque peu dans leur morphologie et dans leurs dimensions, selon l'origine de l'échantillon, mais dans tous les cas on peut les décrire avec GRAY comme *obliquement auriculés*.

Ces akènes plus ou moins marqués ont 4 à 5 mm. de long sur 2 mm. de large. Ceux qui sont situés à la périphérie du capitule (fig. 4, 5, 6) sont munis de trois ou quatre côtes saillantes, et sont finement striés longitudinalement. Le sommet est tronqué obliquement et présente parfois un bourrelet bien visible lorsque la graine est mûre. L'extrémité supérieure se termine le plus souvent par trois dents, quelquefois par une seule.

Les akènes situés au centre du disque (fig. 7, 8) sont comprimés et plus larges que les précédents, mais ils sont là encore tronqués obliquement et les trois dents sont dans la plupart des cas bien visibles.

Nous avons vérifié ces caractères, non seulement sur les différents

échantillons de *Grindelia* cultivés, mais encore sur des fruits provenant de planches de l'herbier du Jardin des Plantes de l'Université de Montpellier et sur des semences qui nous furent envoyées en 1932 par le Jardin botanique de Montevideo.

D'après DAVEAU, le pappus comprendrait un nombre de soies variable (2 à 6); or, tous les akènes que nous avons examinés ne nous ont jamais présenté que deux soies, ainsi que l'indique NUTTAL. Toutefois ces soies sont extrêmement fragiles et caduques, et ne peuvent que difficilement servir à la détermination d'un akène mûr.

L'espèce qui fait le sujet de cette note semble donc correspondre à *Grindelia robusta* Nutt., selon l'affirmation de DAVEAU en 1927. Cependant *Grindelia robusta* s'est comporté comme une espèce pérennante alors qu'elle est décrite comme « apparemment bisannuelle » par NUTTAL. Mais l'incertitude même de ce terme et, d'après PERREDES, l'absence d'akènes mûrs dans l'échantillon du British Museum laissent supposer que NUTTAL n'avait pour décrire cette espèce qu'un échantillon incomplet.

De nombreux essais de culture nous enseignent, d'autre part, que cette espèce est extrêmement plastique; elle semble trouver des conditions optima de végétation, sous le climat méditerranéen, dans les dunes sablonneuses de la côte, à condition toutefois d'être abritée du vent.

(A suivre.

J. GIROUX,
Docteur en Pharmacie.

J. SUSPLUGAS,
Chef de travaux,
Faculté de Pharmacie de Montpellier.

Sur la gélification des huiles d' « Aleurites »
dites huiles de bois de Chine,
par les sels halogénés d'antimoine ⁽¹⁾.

De récentes publications de M. S. SABETAY ⁽²⁾ et de MM. R. DELABY, S. SABETAY et M.-M. JANOT ⁽³⁾ ont attiré l'attention des chimistes sur les ressources qu'offre le trichlorure d'antimoine dans l'étude des composés non saturés. J'ai été ainsi amenée à rechercher les indications que ce

1. Note présentée à l'Académie des Sciences, le 12 mars 1934. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, p. 1046-1048.

2. S. SABETAY, *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, p. 537.

3. R. DELABY, S. SABETAY et M.-M. JANOT, *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, p. 276.

réactif peut donner quant à la composition des huiles végétales siccatives, huiles constituées, en majeure partie, par les glycérides des acides triéthyléniques de poids moléculaire élevé : l'acide linolénique (huile de lin) et l'acide β -oléostéarique (huiles d'*Aleurites*, dites huiles de bois de Chine).

J'ai pu observer les faits suivants :

1° Si, dans une solution chloroformique saturée de Cl^3Sb , on fait tomber, goutte à goutte, de l'huile de bois de Chine (huile de tung : *Aleurites Fordii* Hemsl., ou huile d'abrasin : *Aleurites montana* Wilson), chaque goutte se gélifie instantanément au seul contact du réactif. Dans les mêmes conditions, l'huile de bancoulier (*Aleurites moluccana* Willd.) et l'huile de lin (*Linum usitatissimum* L.) restent fluides.

2° Si l'on utilise une solution chloroformique contenant au plus 10 % de Cl^3Sb ou une solution saturée de Br^3Sb , on peut obtenir soit un durcissement de l'huile de bois de Chine à la surface du liquide, soit, si l'on a pris soin d'agiter pendant l'apport de l'huile, une prise en masse plus ou moins rapide de tout le mélange.

3° Cette gélification, spécifique des huiles de tung et d'abrasin (1), peut être utilisée analytiquement, pour identifier ces huiles et même déceler le taux de l'adultération dont elles sont fréquemment l'objet.

Pour déterminer les conditions optima de l'essai, j'ai successivement fait varier la quantité de réactif, sa concentration, la quantité d'huile à ajouter. Il apparaît que, pour obtenir une gélification avec la solution à 5 % de Cl^3Sb , il faut utiliser VI à VII gouttes d'huile et attendre dix à quinze minutes. La concentration de 7 % du même sel produit la solidification des huiles de tung avant une minute et celle des huiles d'abrasin entre deux et quatre minutes (moyen de distinguer ces deux huiles). Enfin, 3 cm³ de solution à 5 % ne peuvent être substitués à 2 cm³ de solution à 7 %. La solution saturée de Br^3Sb ne peut être employée parce qu'elle est instable, celle de I^3Sb est trop peu active.

Ces résultats ont permis de fixer le mode opératoire suivant : à l'aide d'une burette graduée, on verse dans une série de tubes à essai (12 à 14 mm. \times 160 mm.) 2 cm³ d'une solution chloroformique de Cl^3Sb à 10 %, puis, en agitant constamment, on ajoute, avec un compte-gouttes normal, exactement IV gouttes de l'huile à essayer. Pour les huiles de tung et d'abrasin pures, le mélange se colore en brun caramel plus ou moins foncé et la gélification totale est instantanée. Pour des huiles contenant 20 % d'une huile étrangère (huile d'arachide, huile de bancoulier), la prise en masse se produit après une ou deux minutes; pour des huiles contenant 40 % d'huile adultérante, la gelée apparaît

1. Il resterait à examiner une autre huile siccative, l'huile de bois du Japon, *Aleurites cordata* R. Br., usitée seulement dans son pays d'origine; je n'ai pu encore obtenir l'échantillon de graines qui permettrait la préparation d'une huile authentique.

après dix à quinze minutes; de plus, au lieu de se présenter comme une masse solide qui peut se diviser facilement, le produit obtenu est gluant et adhère aux parois du tube. Il est possible de trouver très rapidement, avec une précision minima de 10 %, le degré de pureté d'une huile en réalisant des mélanges en quantités connues de celle-ci avec une huile d'arachide (par exemple). Inversement, on peut connaître le taux d'huile de bois de Chine contenu dans une huile de lin, même si celui-ci est faible, en enrichissant la matière première à étudier en une huile de bois de Chine reconnue authentique et en déterminant le pourcentage nécessaire à introduire pour obtenir la gélification.

Tous les essais ont été réalisés sur six échantillons d'huile de tung, les uns industriels, les autres préparés au laboratoire, à partir de graines authentiques.

Les *standolies* (huiles épaissies par le chauffage jusqu'à la température dite d'échauffement spontané, puis refroidies brusquement) présentent des caractères correspondant aux matières premières dont elles proviennent. Pour l'étude des mélanges de *standolies* de lin et de bois de Chine, il est bon d'opérer avec VI gouttes de produit; la gélification d'une *standolie* de bois de Chine demande une minute; la méthode des mélanges pour reconnaître les coupages s'applique aussi bien qu'aux huiles elles-mêmes.

Conclusions. — La gélification des huiles de bois de Chine par la chaleur ou par l'action de réactifs chimiques (iode, acide nitreux, acide chlorhydrique, chlorure ferrique, chlorure stannique, chlorures de soufre, d'aluminium ou de zinc, etc.) exige un temps variable, parfois assez long (plusieurs heures et même toute une nuit); elle suppose, de plus, la réalisation de conditions opératoires quelquefois assez délicates. La méthode qui utilise la solution chloroformique à 10 % de Cl^iSb offre l'avantage d'être rapide et de n'exiger que le matériel habituel des laboratoires en ne présentant aucune difficulté de manipulation; son utilisation en analyse paraît donc souhaitable.

Remarquons enfin que la plupart des différents agents proposés pour la gélification des huiles de bois de Chine appartient à la série des chlorures métalliques facilement dissociables, mais, si le cation semble jouer un rôle important dans le mécanisme de la transformation, l'anion lui-même n'est pas indifférent, puisque, dans le cas de l'antimoine tout au moins, il influe notablement sur la vitesse du phénomène.

M^{lle} M.-TH. FRANÇOIS.

(Faculté de Pharmacie de Paris,
Laboratoire des Matières premières végétales des pays chauds.)

Les vitamines dans l'huile d'olive.

Quoique l'Afrique du Nord ne soit pas la patrie d'origine de l'olivier, sa culture y est devenue particulièrement importante. La Tunisie, plus encore que l'Algérie, mérite une place prépondérante sur le marché des huiles d'olive. Le Maroc, qui est venu à cette culture plus tardivement, joue déjà un rôle non négligeable.

La Tunisie peut être divisée en deux régions oléicoles bien distinctes : la région du Nord avec les centres de Djebel-Amar, Tebourba, Tunis, Zaghouan, et la région du sud avec Sfax, Gafsa, l'oasis d'El-Oudiana, Gabès et l'île de Djerba. Les chiffres, avec leur extrême concision, nous permettent de donner une idée du développement extraordinaire de la production oléicole tunisienne. En quinze ans, celle-ci a plus que doublé, passant de 27.000 à 70.000 tonnes.

La Tunisie, pourvue à l'heure actuelle d'un outillage moderne, est susceptible de faire une concurrence sérieuse aux autres pays producteurs. Les qualités d'huile qu'on y trouve sont analogues à celles des autres nations : une qualité fine correspondant à une première pression ménagée d'olives « triées », puis une huile de seconde pression pour laquelle l'expression des mêmes olives est plus poussée; enfin une huile « masri », qualité inférieure, correspondant à nos huiles lampantes pour laquelle les olives « tout venant » sont pressées au maximum sans aucun ménagement.

D'un goût agréable, très fruitées, plus colorées peut-être que nos huiles provençales, les huiles de première et de seconde pression sont fort usitées et appréciées du public.

Nous nous sommes proposé, sur la suggestion de M. le professeur EM. PERROT, d'étudier ces différentes huiles quant à leur teneur en vitamines. L'Office de l'Huile de Tunisie nous a d'ailleurs procuré tous les échantillons dont nous avions besoin pour mener à bien ce travail. Nous remercions M. RAOUL LECOQ d'avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et guider nos recherches.

Successivement, nous avons recherché les vitamines B et C hydrosolubles et A et D liposolubles. Nous nous contenterons d'exposer brièvement ce travail dont on trouvera le développement plus complet dans notre thèse de doctorat [Pharmacie] (*).

VITAMINES B. — Les vitamines B (B_1 , B_2 , B_{12}), dont la carence globale amène l'apparition de polynévrite typique, sont recherchées de la façon

1. J. SAVARE. Recherche des vitamines dans l'huile d'olive, spécialement dans différents types d'huile d'olive de Tunisie par la méthode expérimentale sur les animaux. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1933).

suivante : L'animal de choix est le pigeon (350 gr. environ). On en fait trois lots auxquels on administre par gavage 15 gr. du régime suivant (*), rigoureusement privé de facteurs B :

| | |
|-----------------------------|----|
| Peptone de muscle | 25 |
| Graisse de beurre | 4 |
| Huile d'olive. | 50 |
| Mélange salin | 6 |
| Agar-agar | 8 |
| Papier-filtre | 2 |
| Paraffine. | 5 |

Le premier lot reçoit le régime tel quel et constitue le lot témoin ; le second reçoit le régime additionné d'une dose convenable de levure de

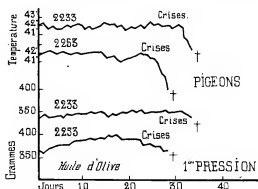


FIG. 1. — Les huiles d'olive de première et de deuxième pression, incorporées dans le régime énoncé ci-contre, donnent des résultats tout à fait analogues, montrant que dans l'un et l'autre cas la présence de vitamines B ne saurait être mise en jeu.

bière, source des diverses vitamines B, à titre préventif ; le troisième enfin reçoit le même régime, auquel on ajoutera de la levure de bière lors de l'apparition des crises polynévritiques, c'est-à-dire à titre curatif.

Le même processus a été suivi pour chacune des trois qualités d'huile. Les résultats ont été les suivants : les pigeons recevant les régimes renfermant les huiles de première et deuxième pression (sans levure à titre préventif ou curatif) mouraient dans un délai de vingt à trente-cinq jours. Ceux recevant l'huile masri (très acide : 6,59 % en acide oléique), au bout de quinze à vingt-cinq jours. La simple addition de levure de bière, riche en vitamines B, à titre préventif ou curatif, assurait, au contraire, même à faible dose (0 gr. 75 par jour à chaque

1. R. LECOQ. Les vitamines B interviennent-elles dans l'utilisation des lipides ? C. R. Ac. Sc., 1932, 195, p. 827.

animal), une survie pratiquement illimitée, mais que nous n'avons pas cru devoir pousser au delà de quatre mois.

Il semble que ces huiles soient dépourvues de vitamines B et que, dans

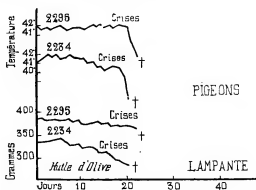


FIG. 2. — L'huile d'olive tunisienne « masri » ou lampante ne permet que des survies très courtes attribuables, semble-t-il, à sa forte teneur en acides gras libres.

le cas de l'huile masri dite lampante, l'acidité ait augmenté la rapidité d'apparition de l'avitaminose B totale.

VITAMINE C. — La vitamine antiscorbutique C, hydrosoluble, se ren-

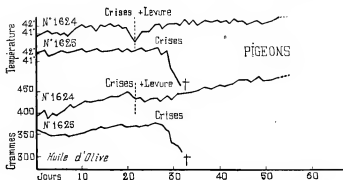


FIG. 3. — L'addition de levure de bière en quantité satisfaisante à un régime riche en huile d'olive suffit à le compléter en prévenant ou guérissant les crises de polynévrite dues au régime initial privé de vitamines B.

contre dans de nombreux végétaux frais, tels que citrons, oranges et surtout paprika. La recherche s'effectue sur le cobaye. Celui-ci présente facilement les lésions scorbutiques (hémorragies intestinales, friabilité des os et des dents, hématomes) quand on le soumet au régime

scorbutigène mis au point par M^{me} RANDOIN, dont nous reproduisons la composition (1) :

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Farine de haricots blancs | 83 gr. |
| Levure de bière sèche | 2 gr. |
| Graisse de beurre | 5 gr. 3 |
| Lactate de calcium | 5 gr. |
| Chlorure de sodium | 1 gr. 5 |
| Papier filtre | 2 gr. |

Des lots de cobayes ont été constitués, comme pour les pigeons, dans la recherche des facteurs B, et ont reçu le régime témoin seul ou additionné d'huiles de première, deuxième pression et masri dans les proportions suivantes :

| | |
|--|-------------|
| Mélange RANDOIN | 70 parties. |
| Huile d'olive essayée | 30 — |
| Eau Q. S. pour la préparation et la cuisson du régime. | |

La présence d'huile n'a amené aucune modification favorable ; l'addition de jus de citron à titre curatif à un régime riche en lipides a assuré, non une survie illimitée (cas du régime témoin), mais une survie assez longue cependant, se terminant par la mort et qui permet d'interpréter l'addition d'huile comme une cause de déséquilibre dans le régime du cobaye (animal dont les besoins alimentaires sont très particuliers et habituellement dépourvus de lipides).

Les huiles examinées ne paraissent pas renfermer de vitamine C.

VITAMINE A. — Le facteur de croissance A, antixérophthalmique, peut exister sous la forme de vitamine A (dans l'huile de foie de morue, par exemple) et sous forme de carotène ou provitamine A qui, dans le foie, libère le facteur A (que l'on rencontre notamment dans l'huile de palme).

Nous avons d'abord caractérisé cette substance active colorimétriquement au moyen du réactif de CARR et PRICE au trichlorure d'antimoine en solution chloroformique (2). Mais les teintes bleues obtenues sont trop fugaces et toujours plus ou moins altérées par les pigments propres de l'huile pour permettre de porter un jugement définitif sur la valeur vitaminique des huiles examinées.

Nous avons eu recours à la méthode biologique et employé en la circonstance le rat comme animal d'expérimentation. Un régime riche en saccharose et pulvérulent, dérivé du régime de SIMONNET (3), nous a

1. M^{me} L. RANDOIN. La vitamine C antiscorbutique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, 5, n° 9, p. 826.

2. F. CARR et E. A. PRICE. The reactions attributed to vitamin A. *Biochem. Journ.*, 1926, 20, p. 497.

3. H. SIMONNET. Le facteur liposoluble A, la croissance et la reproduction. *Thèse Doct. ès Sc.*, Paris, 1925.

paru suffisamment bien accepté par les animaux pour l'adopter au cours

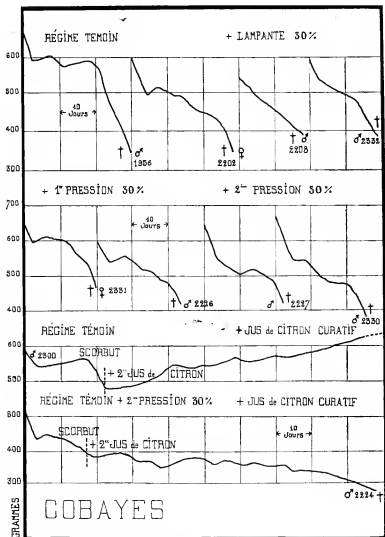


FIG. 4. — Le régime scorbutigène de M^{me} L. RANDOIN ne permet, chez le cobaye adulte, que des survies de vingt-sept à trente et un jours. Des survies abrégées sont obtenues par addition d'huile d'olive; d'ailleurs, l'adjonction d'huile d'olive au régime, complété par du jus de citron, entraîne, par suite d'un déséquilibre propre à cet animal, une chute légère de poids, finalement suivie de mort.

de nos expériences. Il présentait en outre l'avantage de permettre l'incor-

poration de doses assez élevées d'huiles à étudier; en voici la composition :

| | |
|--|------------|
| Peptone de muscle | 47 |
| Huile d'olive. | 12 |
| Saccharose | 64 |
| Levure de bière. | 3 |
| Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL | 4 |
| Solution huileuse d'ergostérol irradié au 1/10.000 . . | X gouttes. |

Pendant une période préparatoire, les rats recevaient un régime carencé en facteur A qui, tout en leur assurant une croissance normale, leur permettait d'user leur réserve initiale en vitamine A. Ils étaient ensuite soumis à un régime curatif lorsque la chute de poids devenait suffisamment nette, atteignant, selon la recommandation de JAVILLIER (*), environ 10 % du poids, et qui s'accompagnait habituellement de symptômes xérophtalmiques. Répartis en six lots selon la méthode habituelle, ils recevaient alors soit le régime initial sans changement, soit le régime curatif à l'huile de première, deuxième pression, masri ou lampante, à l'huile de foie de morue et de palme. Les résultats ont été les suivants :

Avec le régime-témoin maintenu, la mort des animaux survenait, après une chute de plus en plus accentuée, entre le quinzième et le vingt-cinquième jour.

Pour l'huile tunisienne de première pression, aucune reprise de croissance, mais ralentissement net de la chute de poids et mort au bout d'un temps prolongé (cinquantième à soixantième jour).

L'huile d'olive tunisienne de deuxième pression et davantage encore l'huile masri ou lampante accusent une reprise sensible de la croissance et une survie non négligeable, témoignant d'une richesse plus grande en facteur A (mort du soixantième au quatre-vingtième jour pour l'huile de deuxième pression et du quatre-vingtième au centième jour pour l'huile masri).

Dans tous les cas où l'huile d'olive fut ajoutée, il ne fut cependant pas observé d'amélioration sensible des lésions xérophtalmiques, les quantités de vitamine ou provitamine A ajoutées restant au-dessous de la quantité optima.

Comparativement, l'huile de foie de morue, riche en facteur A, et l'huile de palme, source de provitamine A, assuraient aux animaux, en même temps qu'une survie illimitée, une amélioration nette et rapide des lésions oculaires, souvent accompagnée de guérison.

La conclusion à tirer de ces expériences est que la durée de la survie

1. M. JAVILLIER, P. BAUDE et M^{lle} S. LÉVY-LAJEUNESSE. Sur le dosage physiologique du facteur A. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, 7, p. 831.

et la reprise de croissance (traduisant la présence plus ou moins grande

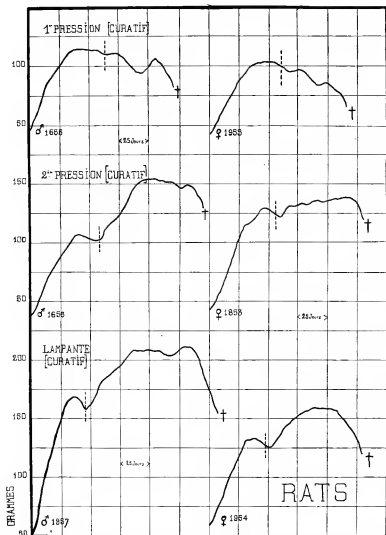


FIG. 5. — Les diverses huiles de Tunisie, examinées quant à leur teneur en vitamine A (ou en provitamine A), démontrent que la reprise de croissance et la durée de la survie paraissent en rapport avec le degré de pression des huiles utilisées.

de vitamine A) se montrent en rapport avec le degré de pression des huiles d'olive utilisées :

Première pression < deuxième pression < masri.

VITAMINE D. — Il était intéressant également de rechercher si l'huile d'olive avait des vertus antirachitiques. La recherche de la vitamine antirachitique D est pratiquée expérimentalement sur le rat. Trois conditions doivent être rigoureusement observées : le régime rachitigène doit être : 1° absolument privé de vitamine D et 2° renfermer un excès de calcium par rapport au phosphore; troisième condition, pendant la période rachitigène, les animaux doivent être tenus à l'obscurité. Nous avons adopté le régime rachitigène RANDOIX-LECOQ (1) qui présente les qualités énoncées ci-dessus et permet d'obtenir un rachitisme expérimental typique dans un délai de six à huit jours :

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Peptone de muscle | 17 |
| Graisse de beurre. | 5 |
| Huile d'olive | 5 |
| Saccharose | 63 |
| Mélange salin Z 84 | 4 |
| Lactate de calcium | 1 |
| Levure de bière pulvérisée | 3 |
| Papier filtré, donné à part | A volonté. |

Le rachitisme est caractérisé par la présence de nouures chondro-costales, gonflement des épiphyses, incurvation et parfois fracture des os. Radiographiquement, on note un élargissement anormal de la zone cartilagineuse de la tête du tibia et de l'humérus.

Le rachitisme une fois caractérisé, les animaux répartis en plusieurs lots étaient soumis à un régime curatif pendant dix jours. Ils recevaient des régimes renfermant de 5 à 25 % des divers huiles tunisiennes examinées.

Parallèlement, on conduisait un lot de rats recevant un régime renfermant 23 % d'huile d'olive purifiée et 2 % d'huile de foie de morue. Un nouvel examen radiographique permettait de juger de l'amélioration apportée ou non. Les résultats ont été les suivants : calcification nulle pour les lots de rats recevant les régimes à base des diverses huiles d'olive tunisiennes. Calcification normale pour les animaux recevant l'huile d'olive purifiée additionnée de 2 % seulement d'huile de foie de morue (source reconnue de vitamine D).

CONCLUSIONS

Les huiles d'olive tunisiennes examinées ne renfermaient pas de vitamines hydrosolubles Bet C, ce que l'on pouvait prévoir dans une certaine mesure. Cependant, l'hypothèse d'une solubilité possible des vitamines B dans les lipides a été émise. Nous avons examiné la question et il

1. M^{me} L. RANDOIX et R. LECOQ. Constitution d'un nouveau régime artificiel pour l'étude du rachitisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, p. 1277.

semble qu'on puisse conclure que les vitamines B ne sont qu'alcoolo-hydro-solubles⁽¹⁾.

La présence de vitamine D n'a pu être caractérisée. Par contre, en accord avec les travaux précédents de JAVILLIER et M^{lle} EMERIQUE⁽²⁾ et de L. MARGAILLAN⁽³⁾, nous avons pu mettre en évidence la présence de vitamine A en proportions variables dans les différentes huiles; fait curieux, en effet, et qu'il convient de souligner, c'est la richesse en facteur A proportionnelle au degré de pression auquel on a soumis les olives pour préparer l'huile. C'est ainsi que la teneur en vitamine A augmente de l'huile de première pression à l'huile de deuxième pression et à l'huile masri ou lampante, cette dernière étant malheureusement peu appréciée de nos palais délicats.

JEAN SAVARE,

Docteur en pharmacie.

(Travail du Laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye.)

Pharmacographie des digitales.

I

La feuille de *Digitalis purpurea* L. est employée en médecine depuis fort longtemps. Ses formes médicamenteuses sont nombreuses. Les travaux de physiologie ayant trait à la composition chimique de la plante se sont multipliés durant ces dernières années.

Depuis quelque temps existe sur le marché une nouvelle digitale : *Digitalis lanata* Ehrh. Cette espèce appartient au groupe de celles dont l'activité a été reconnue en 1922 par O. DAFERT⁽⁴⁾, et qui comprend *D. purpurea* L.; *D. lutea* L.; *D. lanata* Ehrh., auxquelles il y a lieu d'ajouter *Digitalis ambigua* L.

Dans un mémoire publié il y a quelque temps dans ce *Bulletin*,

1. J. SAVARE. Les vitamines B alcoolo-hydrosolubles sont-elles également liposolubles? *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933 (séance du 4 juillet), **45**, n° 8, p. 1017.

2. M. JAVILLIER et M^{lle} L. EMERIQUE. Le facteur accessoire de l'alimentation, dit facteur A, dans les huiles d'olive brutes et raffinées. *Bull. Soc. Hyg. alim.*, 1929, **47**, p. 420-422.

3. L. MARGAILLAN. Les vitamines et le raffinage des huiles d'olive. *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **491**, p. 725-727.

4. O. DAFERT. Der Gehalt verschiedener Digitalisarten an wirksamen Stoffen. *Pharm. Presse*, 1922, in *Jahresber. d. Pharm.*, 1923, **58**, p. 52-54.

MM. PERROT, BOURCET et HAMET (*) ont étudié le *Digitalis lanata*, au point de vue chimique et pharmacologique. Ces premières études, disent ces auteurs, « permettent de penser que, pour les besoins de la thérapeutique, une espèce de digitale, jusqu'alors inemployée, va peut-être se substituer à celle dont on a toujours fait usage ».

D'autre part, le professeur WASICKI, de Vienne, a proposé au ministère de l'Hygiène l'inscription de cette drogue dans la prochaine édition de la Pharmacopée autrichienne.

Si le *Digitalis lanata* Ehrh. présente une grande activité, ainsi que quelques-unes des espèces du même groupe : *Digitalis lutea*, *D. ambigua*, et même les hybrides obtenus par croisement du *Digitalis lutea* et du *D. lanata*, ce dernier cultivé actuellement en grand en Autriche (**), il n'en est pas moins vrai qu'à l'heure actuelle, le *Digitalis purpurea* L. figure seul au Codex français. Il y a donc grand intérêt à connaître tous les caractères anatomiques des autres digitales pouvant sciemment ou inconsciemment remplacer la digitale pourpre.

Par un raisonnement inverse, étant donné que le *Digitalis lanata* Ehrh. a été récemment spécialisé, il y aura des cas où les autres espèces de digitales, également actives, pourront lui être substituées.

Ces temps derniers, nous avons plusieurs fois été chargé de l'examen de poudre de digitale. Celle-ci est soupçonnée, à tort ou à raison, de ne pas être seulement du *Digitalis purpurea*, mais un mélange de cette espèce et de *Digitalis lanata*.

D'ailleurs, comme nous le verrons plus loin, les digitales, utilisées en médecine, ne présentent pas une composition identique, raison pour laquelle il y a intérêt de pouvoir déterminer l'origine botanique de celle employée.

Ce sont ces considérations qui nous ont engagés à exposer dans ce travail le résultat des observations que nous avons eu l'occasion de faire sur ces différentes espèces de digitales.

Nous n'étudierons ici que les espèces réputées actives : *Digitalis purpurea* L., *Digitalis lutea* L., *Digitalis lanata* Ehrh., *Digitalis ambigua* L., les seules pouvant être employées en médecine et dont deux figurent aux Pharmacopées européennes. *Digitalis purpurea* L., *Digitalis lanata* Ehrh. Pour toutes ces espèces, les feuilles seules sont officinales.

On a longtemps considéré les digitales sauvages comme seules actives, les meilleures étant celles des Vosges. Les essais physiologiques ont montré l'activité des digitales cultivées, pourvu qu'elles le soient dans des conditions favorables. « C'est une plante qui a besoin, pour prospérer, d'un terrain acide, siliceux, léger, riche en humus et

1. EM. PERROT, P. BOURCET, RAYMOND-HAMET. Une nouvelle digitale : *Digitalis lanata* Ehrh.; *Bull. des Sc. pharm.*, janvier 1931, 38, p. 7 à 16.

2. AUGUSTIN VINCE. Egy új digitalis-hybrid biológiai értékmeghatározása. Papa, 1933. Főiskolai Könyvnyomda.

renfermant une forte proportion d'acide phosphorique, de la magnésie et du fer; elle doit être à demi ombragée et elle demande de la chaleur » (J. CHEVALIER). Le froid et l'humidité peuvent ne pas nuire en apparence à sa végétation, mais ils diminuent fortement l'activité.

Depuis une dizaine d'années, la digitale pourprée est abondamment cultivée en Angleterre; on a également essayé la culture en Thuringe,

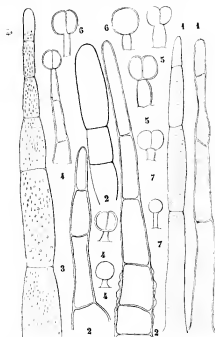


FIG. 1. — Poils des différentes espèces de feuilles de digitale.

1. Poils tecteurs de *Digitalis purpurea* L.; 2. Poils tecteurs de *Digitalis lutea* L.; 3. Poils tecteurs de *Digitalis ambigua* L.; 4. Poils sécréteurs de *Digitalis purpurea* L.; 5. Poils sécréteurs de *Digitalis lanata* Ehrh.; 6. Poils sécréteurs de *Digitalis lutea* L.; 7. Poils sécréteurs de *Digitalis ambigua* (Gross. : 110 diam.).

en Italie (provinces de Côte et Sardaigne), mais elle a surtout été faite en Amérique.

Quant à l'emploi de feuilles des variétés horticoles cultivées communément dans les jardins et dans des sols quelconques comme plantes d'ornement, de nombreuses réserves avaient été faites à leur sujet. MITTEN et BACKER en 1912 ont constaté la réelle activité des feuilles du *Digitalis gloxiniflora*, variété horticole cultivée depuis fort longtemps comme plante d'ornement en Amérique comme en France.

Le Codex français et diverses Pharmacopées recommandent de cueillir les feuilles de digitale pendant la deuxième année, au moment

de la floraison. Cette pratique est devenue convention internationale, mais il n'est pas toujours facile de déterminer l'âge des feuilles. Il n'est d'ailleurs pas démontré que ces feuilles soient plus actives que celles des rosettes vigoureuses qui ne fleuriront que l'année suivante, mais cette règle a l'avantage d'éviter les erreurs des récolteurs inexpérimentés. D'ailleurs, pour éviter toute confusion, FLÜCKIGER et HANBURY conseillaient d'acheter la plante en fleur et de détacher soi-même les feuilles.

On sème en avril les graines du précédent été; comme elles sont très fines, on les mélange avec du sable fin. On repique ensuite quand les jeunes plants sont suffisamment vigoureux. GORIS et DEMILLY (*) conseillent de semer à l'automne et de replanter au mois d'avril. LEFRANÇOIS (*), dans un travail général, a exposé tout ce qui concerne la culture des digitales. Il a montré les résultats obtenus par les différentes méthodes et donné une bibliographie très complète de la question.

On récoltera par temps sec et on desséchera rapidement. En général, on opère d'abord au soleil, puis à l'étuve. Une dessiccation prolongée favorise l'action des ferments sur les glucosides et la formation des produits de décomposition. Pour éviter cet inconvénient, WOLF (1903) recommandait de dessécher rapidement dans le vide, à température modérée.

La stabilisation par les vapeurs d'alcool sous pression (procédé PERROT-GORIS) empêche l'action des ferments sur les glucides et donne un produit plus actif et de meilleure conservation. Le Codex prescrit de conserver dans un endroit sec, en vase clos, à l'abri de la lumière, et de renouveler chaque année.

Nous venons de voir que, dans les Pharmacopées, c'est le *Digitalis purpurea* L. le plus employé. Actuellement, le *Digitalis lanata* Ehrh. est utilisé en Autriche. A côté de celles-ci, quelques autres espèces comme *Digitalis lutea* L., *Digitalis ambigua* L. ont des feuilles également actives. Toutefois, ces plantes ne doivent pas être vendues l'une pour l'autre. A l'état de feuilles entières desséchées, ces espèces présentent des caractères différentiels assez nets. Par contre, lorsque celles-ci sont à l'état de poudres officinales, elles sont alors difficiles à distinguer. Dans le présent travail, nous étudierons successivement les caractères anatomiques de chacune de ces feuilles, les poudres résultant de leur pulvérisation et les caractères différentiels de celles-ci.

II. — COMPOSITION CHIMIQUE DES FEUILLES DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE DIGITALES OFFICINALES

Nombreux ont été les travaux publiés sur ce sujet, son exposé dépas-

1. GORIS et DEMILLY. *La culture des Plantes médicinales*. Paris, Vigot, 1919, p. 98.
2. AUGUSTE LEFRANÇOIS. *La digitale*. Essais de culture, Paris, *Thèse Ph. Univ.*, 1931.

serait le cadre de notre travail. Toutefois, nous donnons un exposé succinct de la composition chimique de chacune des feuilles des espèces étudiées. La variation montrera la nécessité de l'établissement des caractères différentiels des espèces. Celles-ci ne pouvant, en aucun cas, être indifféremment employées. La substitution de l'une des espèces à une autre constituant une véritable falsification.

Il est certain que chacune de ces tonicardiaques présente des modalités d'action particulières.

Aussi ne peut-on pas davantage substituer une espèce de digitale à une autre que l'on ne peut remplacer la digitale par le *Strophanthus* ou par l'ouabaïne.

Le *Digitalis purpurea* L. renferme des glucosides dont le principal est la digitaline (selon NATIVELLE), cristallisable, dextrogyre, ou digitoxine des Allemands, ou digitoxoside d'après la nouvelle nomenclature de chimie biologique. Son hydrolyse donne de la digitoxigénine et 3 molécules d'un sucre particulier, le *digitoxose*.

Il semble, d'après les travaux de MM. PERROT, BOURCET et RAYMOND-HAMET (*), comme ceux de STOLL et KREIS (*), que, dans la plante, ce glucoside soit engagé dans une combinaison plus complexe, que STOLL et KREIS nomment *purpurea-glucoside A*.

Les feuilles renferment, en outre, trois autres glucosides : la *gitoxine* (ou anhydrodigitaline) et la *gitaline*; le troisième étant la *digitonine* qui appartient au groupe des saponines. Leurs cendres contiennent du manganèse.

Le *Digitalis ambigua* L. (*D. grandiflora* All.) a été préconisé en 1901 par JACCARD et GOLAZ (*), en Suisse. Il renferme environ 0 gr. 30 ‰ de digitaline cristallisée.

Le *Digitalis lutea* L. est également diurétique et tonicardiaque, mais certains auteurs le trouvent plus toxique que le *D. purpurea*; d'autres l'estiment moins irritant et moins actif.

Elle renferme de la digitaline cristallisable (*), une saponine et une matière colorante jaune particulière (*).

Le *Digitalis lanata* Ehrhart est originaire de l'Europe orientale.

Ses glucosides sont assez différents de ceux des espèces précédentes, car s'ils donnent aussi, par dédoublement, du digitoxose, ils donnent, en outre, de l'acide acétique.

Étudiés en 1930, ces glucosides ont été nommés : *digoxine*, par SMITH,

1. EM. PERROT P. BOURCET et R.-HAMET. Une nouvelle digitale, *Digitalis lanata* Ehrh. *Bull. Sc. pharm.*, 1931, **38**, p. 7-16.

2. A. STOLL et W. KREIS. Sur les glucosides digitaliques initiaux. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **196**, p. 1712-1744. et *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 321-325.

3. PAUL JACCARD. Un nouveau cardiaque. *Bull. Sc. pharm.*, 1902, **5**, p. 50-56.

4. S. BIERNACKI. Digitalis. *Roczniki farm.*, 1922, **4**, p. 57-107.

5. A. ADRIAN et A. TRILLAT. Sur la matière colorante de la digitale. *C. R. Ac. Sc.*, 1899, **129**, p. 889-890.

en Angleterre; *dilanine*, par MM PERROT, BOURCET et RAYMOND-HAMET (*) ; *digilanine*, par MANNICH, en Allemagne; ce dernier étant un mélange de trois ou quatre produits.

STOLL et KREIS (**) ont obtenu trois glucosides qu'ils nomment : *lanata-*

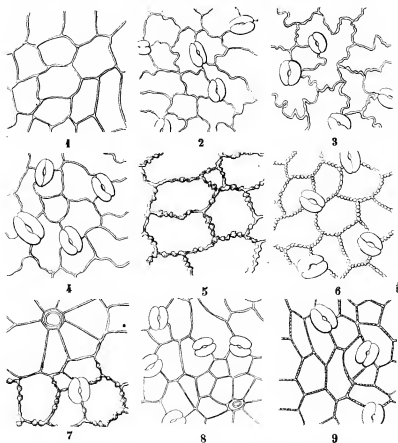


FIG. II. — Epidermes des différentes espèces de feuilles de digitale (Gross. : 150 diam.).
(Pour ne pas charger les figures, les poils ne sont pas représentés).

1. *Digitalis purpurea*, face supérieure; 2. *Id.*, face inférieure; 3. Epiderme de la face inférieure du *Digitalis lanata*; 4. *Id.*, face supérieure; 5. Epiderme de la face inférieure du *Digitalis lutea*; 6. *Id.*, face supérieure; 7. Epiderme de la face supérieure du *Digitalis ambigua* L.; 8. *Id.*, face inférieure du *Digitalis lutea* × *lanata*; 9. Epiderme de la face inférieure du *Digitalis ambigua*.

glucosides ou *digilunides* A, B et C, et leur décomposition aboutit à du sucre (digitoxose), de l'acide acétique et une génine variable pour chacune des trois.

1. *Loc. cit.*

2. STOLL et KREIS. *Loc. cit.*

III. — CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET ANATOMIQUES
DES FEUILLES DES DIVERSES DIGITALES
CARACTÈRES ANATOMIQUES
DES POUDRÉS OFFICINALES CORRESPONDANTES

1° *Digitalis purpurea* L.

a) SYNONYMES. — *Digitalis purpurascens* Leg., *D. Thapsi* Bert., *D. carnea* Meig., *D. Libertiana* Dum., *D. nervosa* Steud., *D. alba* Schrank.

b) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES EXTERNES. — Plante bisannuelle ou vivace de 50 cm. à 1 m. 50, tomenteuse, blanchâtre, à tige robuste, creuse, lâchement feuillée. Feuilles atteignant à la base jusqu'à 30 cm. sur 12 à 13 de large, les caulinaires allant en diminuant. Feuilles assez raides, douces au toucher. Pétiole ailé par la décurrence du limbe, qui est en réalité un faux pétiole constitué par la base de la nervure médiane, bordée de chaque côté par une partie atténuée du limbe. Ce faux pétiole est concave au-dessus, convexe, en arête, mousse, en dessous et surtout en bas, de couleur rosée ou pourpre. Limbe ovale, lancéolé, à pointe mousse; bord grossièrement et irrégulièrement crénelé; face supérieure verte, un peu grisâtre, chez les jeunes qui sont plus tomenteuses. Face inférieure plus velue, blanchâtre, avec réseau. Nervure médiane saillante en dessous, de teinte souvent rose ou rougeâtre, la médiane très grosse, les secondaires très obliques, les tertiaires en réseau plus pâle. En dessous, les nervures sont en creux, d'où l'aspect bosselé, bulleux de la surface. L'odeur des feuilles est herbacée sur le frais, aromatique et assez agréable sur le sec, rappelant un peu l'odeur du thé, saveur très amère.

Fleurs purpurines avec taches plus foncées en dedans, très grandes, pendantes, en grappes allongées; calice pubescent, à lobes ovales oblongs mucronés; corolle de 4 à 5 cm. de long sur 2 de large ventrue, glabre en dehors; capsule ovale, tomenteuse, dépassant peu le calice.

c) RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE. — Lieux incultes et champs en friche des terrains siliceux dans une grande partie de la France; nul dans la région méditerranéenne; Corse, Europe occidentale et centrale; depuis le Portugal et la Sardaigne jusqu'au sud de la Suède (mai-septembre).

d) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES INTERNES. — 1° *Nervure médiane* : Bi-convexe, la crête inférieure arrondie, elle porte des poils tecteurs et capités analogues à ceux du limbe. Elle est protégée sur ses deux faces par une très petite zone de collenchyme. Au centre d'un parenchyme mou formé de cellules hexagonales à parois fines, le système libéro-ligneux est représenté par un ou, exceptionnellement, trois cordons ligneux recouverts par un liber. Celui-ci est très peu épais, formé d'un

parenchyme libérien à éléments arrondis, réunissant des ilots de très fins tubes criblés. Au-dessus, péricycle mou à éléments hexagonaux

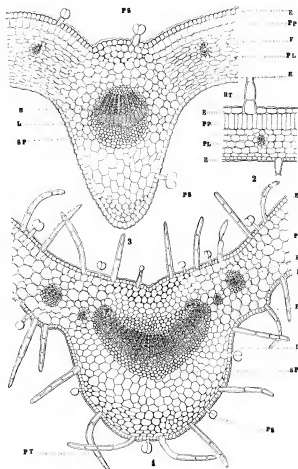


FIG. III. — 1. Feuille de *Digitalis purpurea* L. (Coupe transversale). 2. Feuille de *Digitalis purpurea* L. fragment du limbe d'une feuille assez jeune 3. Feuille de *Digitalis lanata* Ehrh. [Coupe transversale] (Gross. : 22 diam.).

LEGENDE : e. Épiderme; pl. Poils tecteurs; P. S. Poils sécréteurs; p. Parenchyme, pp. Parenchyme palissadique; Sp. Collenchyme péricycle; L. Libér; B. Bois; Pl, Parenchyme lacuneux; F. Faisceaux fibéro-ligneux.

constituant une zone plus large que la région libérienne, collenchymateuse.

2° *Limbe* : L'épiderme supérieur, examiné de face, se montre formé de cellules irrégulièrement hexagonales, à parois très légèrement incurvées et un peu épaissies. L'épiderme inférieur présente des cellules

moins développées à parois plus fines et plus sinueuses. Les deux faces portent des stomates, ceux-ci sont très rares à la face supérieure. Ils sont ovoïdes, petits, entourés par trois ou quatre cellules, n'ayant rien de particulier dans leur forme ou leur disposition (fig. II-1-2). Nombreux poils tecteurs et sécréteurs. Les poils tecteurs sont longs, coniques, unisériés, composés de trois à cinq cellules à parois minces et parsemées de très fins tubercules. Ils se terminent en doigt de gant. Quelques-uns

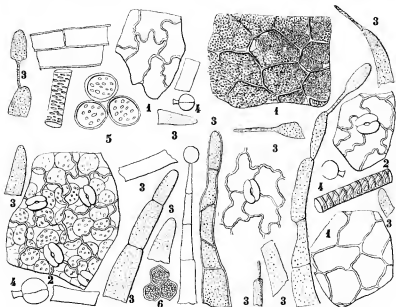


FIG. IV. — Poudre de feuilles de *Digitalis purpurea* L. (Gross. : 130 diam.).

1. Épiderme supérieur; 2. Épiderme inférieur; 3. Poils tecteurs; 4. Poils sécréteurs; 5. Cellules du parenchyme lacuneux, vues de face; 6. Cellules du parenchyme palissadique, vues de face.

d'entre eux sont tordus ou présentent quelques cellules étranglées dans leur partie médiane.

Les poils sécréteurs affectent plusieurs formes. La tête peut être unicellulaire ou bicellulaire, la démarcation entre les cellules peu accentuée. Le pédicelle peut être unicellulaire, court ou allongé, ou pluri-cellulaire, unisérié (fig. I-4). Le mésophylle est hétérogène asymétrique, une seule assise en palissade; le reste du limbe, assez homogène, est formé de cellules rectangulaires à parois fines (fig. III-2). Tous les tissus de la feuille sont dépourvus de cristaux.

e) CARACTÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA POUDRE DE FEUILLE DE *Digitalis purpurea* L. (fig. IV-A). — Abondants fragments d'épiderme supérieur, composés de cellules polygonales de 30 à 60 μ de long, avec cuticule

légèrement épaissie et parois peu incurvées. Les fragments de l'épiderme inférieur sont analogues, mais les parois des cellules un peu plus ondulées. Les parois cellulaires sont à contours rectilignes (fig. 11-1 et 2).

Sur les deux faces, poils tecteurs et sécréteurs. Ceux-ci sont de formes multiples, à pédicelles unicellulaires ou pluricellulaires, unisériés. Les petits tecteurs sont en fragments très abondants, à parois fines, présentant le plus souvent de petits tubercules paraissant noirâtres aux forts grossissements, ils sont plus rarement unis et peuvent, dans ces cas, être confondus avec les fragments de poils de feuilles de jusquiame, ceux-ci présentant toujours, au-dessous et parallèlement à la paroi paraissant foncée, un reflet blanc.

On observe surtout de nombreux fragments terminaux de poils tecteurs en doigt de gant (Fig. IV-3) avec nombreux petits tubercules noirs. Un grand nombre de ces fragments de poils sont déformés, tordus sur eux-mêmes, ou leurs parois rétrécies étranglées.

Abondants débris de cellules palissadiques à une rangée de cellules et de mésophylle lacuneux. Fragments de nervure, constitués par des vaisseaux ponctués et des trachées spiralées.

Les éléments caractéristiques de cette poudre sont les suivants : Cellules peu sinueuses des épidermes, avec petits stomates ; cellules en doigt de gant de l'extrémité des poils. Tubercules des poils tecteurs très fins, paraissant noirs. Absence de fibres péricycliques. Absence de cristaux d'oxalate de calcium.

2° *Digitalis lanata* Ehrh. (*).

a) SYNONYMES. — *D. epiglottidea* Brera, *D. nova* Winterli ; *D. orientalis* Elmig. ; *D. Winterli* Roth.

b) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES EXTERNES (DIAGNOSE ORIGINALE). — Tige dressée, glabre, cotonneuse au sommet, se terminant par une grappe dense ou large, quelquefois ramifiée, à feuilles oblongues-lancéolées ou lancéolées, entières ou légèrement divisées glabres ou ciliées, les feuilles inférieures sont atténuées en pétiole, les supérieures sessiles. Calice cotonneux à segments lancéolés, pointus, non incisés sur les bords ; corolle glanduleuse velue, bleue brunâtre pâle, à lobes supérieurs réticulés foncés, lobes moyens foncés, tube subitement enflé et globuleux, lobes supérieurs et moyens très courts, le lobe inférieur dressé, blanchâtre, ovale, pubescent des deux côtés, est à peu près de même longueur que le tube. Vivace.

c) RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE. — Régions broussailleuses et montagnes en Épire, Roumanie, Hongrie, Thessalie.

d) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES INTERNES. — 1. *Nervure médiane* :

1. FR. EHRLHART. *Beiträge zur Naturkunde* Hanover, 1792, 7, p. 23 et 153.

Biconvexe. La crête de la face supérieure à peine indiquée, arrondie. L'inférieure très accentuée, pointue. Pas de poils tecteurs. La plante portant le nom de *lanata*, en raison des poils abondants de la fleur. Poils sécréteurs assez rares. Très petite zone de collenchyme sur les deux faces (Fig. III-3). Au centre d'un parenchyme fondamental formé de cellules hexagonales à parois fines, cellulósiques, un seul faisceau libéro-ligneux, celui-ci est subarrondi. La région ligneuse peu incurvée.

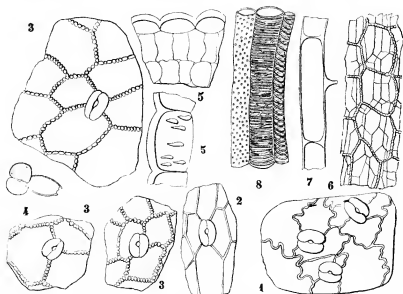


Fig. V. — Poudre de feuilles de *Digitalis lanata* Ehrh. (Gross. : 150 diam.).

1. Épiderme inférieur; 2. Épiderme de la nervure, face inférieure; 3. Épiderme de la face supérieure; 4. Poils sécréteurs; 5. Un fragment d'épiderme, vu en coupe transversale; 6. Épiderme de la nervure, au bord du limbe; 7. Cellules du parenchyme du pétiole; 8. Vaisseaux de la nervure médiane.

Le liber assez étendu montre les tubes criblés réunis en îlots dans la région externe. Péricycle mou très développé, collenchymateux.

2. *Limbe* : L'épiderme supérieur examiné de face est formé de cellules de 40 à 65 μ de diamètre, subhexagonales à parois épaisses moniliformes, élément tout à fait caractéristique (fig. II-6). Stomates bien développés, assez nombreux, entourés par trois ou quatre cellules de bordure non différenciées. L'épiderme inférieur présente également de nombreux stomates. Les parois sont plus épaisses que celles de l'épiderme du *Digitalis purpurea*. Elles sont très fortement sinueuses, très souvent les sinuosités forment des pointes aiguës (Fig. II-3). Les poils sécréteurs à pédoncules unicellulaires sont assez rares, très développés, à tête toujours bicellulaire. Leur caractéristique est de présenter ces

deux cellules nettement écartées (Fig. I-5) au sommet. Mésophylle hétérogène asymétrique, présentant deux rangées de cellules en palissades. Le reste du mésophylle est un peu lacuneux, à cellules ovoïdes et non rectangulaires (Fig. III-3).

e) CARACTÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA POUDRE DE *Digitalis lanata* Ehrh. (Fig. V). — Cette poudre montre d'abondants fragments d'épiderme, ceux de la face supérieure, à cellules dont les parois épaisses sont en chapelet, moniliformes. Ceux de la face inférieure, à cellules dont les parois sont très fortement sinueuses, et dont certaines sinuosités forment des pointes très aiguës. On observe également des fragments de limbe, où se remarquent nettement les deux rangées de cellules palissadiques. Rares poils sécréteurs bien développés, dont les cellules de la tête sont nettement séparées au sommet (Fig. V-4). Vaisseaux ponctués et rayés réticulés. Rares vaisseaux spirales (Fig. V-8). Comme pour la poudre de *Digitalis purpurea*, absence de cristaux d'oxalate de calcium.

Les caractéristiques de cette poudre sont les suivantes: *Parois épaisses moniliformes des cellules de l'épiderme supérieur*. Parois un peu épaisses très ondulées. Sinuosités en pointes de l'épiderme inférieur. Poils sécréteurs bicellulaires, cellules de la tête très séparées, à pied unicellulaire. Absence de poils tecteurs. Absence de cristaux d'oxalate de calcium. Absence de fibres.

(à suivre).

J. MAHEU,

Docteur ès sciences,
Expert près la Cour d'Appel
de Paris.

J. CHARTIER,

Licencié ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes Numération de la totalité des microbes visibles.

(Suite et fin ¹.)

EXPOSÉ DES RÉSULTATS.

Essais comparatifs effectués, d'une part avec la cellule compte-microbes SALIMBENI (JOUAN) et d'autre part avec la technique de WRIGHT-FRIES.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous avons eu tout d'abord à chercher quel colorant il convenait d'adopter pour réaliser la meilleure numération directe à la cellule compte-microbes; nous avons donc

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, **41**, p. 152.

effectué une série d'essais en mettant en expérience, non seulement des espèces microbiennes différentes, mais des colorants différents. Afin de faciliter l'exposé des résultats, nous avons groupé dans les tableaux suivants les résultats de ces essais, selon le colorant mis en expérience.

Dans le tableau I sont donnés les résultats des essais effectués avec la thionine phéniquée.

TABLEAU I. — Bactérie en expérience : *B. pyocyannique*.

| ESSAI N° | A VALEURS OBTENUES par numération directe (compte-microbes SALIBRENTI-JOVAN) (coloration à la thionine phéniquée) | POURCENTAGE des écarts entre a et b | I VALEURS OBTENUES par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) (coloration à la fuchsine simple) | RAPPORT des nombres $\frac{A}{B}$ B = 100 (Nombre moyen s'il y a lieu) |
|----------|---|--|---|--|
| 1 | a) 2.440.000.000 b) 2.960.000.000 | 17 | 3.706.000.000 | 71/100 |
| 2 | a) 4.080.000.000 b) 840.000.000 | 22 | 4.856.000.000 | 51/100 |
| 3 | 400.000.000 | " | 690.000.000 | 57/100 |
| 4 | 400.000.000 | " | 708.000.000 | 56/100 |

Dans le tableau II sont donnés les résultats des essais effectués avec la fuchsine phéniquée et formolée.

Rappelons que pour la technique de WRIGHT-FRIES nous avons toujours utilisé la solution hydroalcoolique de fuchsine, telle qu'elle a été décrite précédemment.

L'examen des valeurs contenues dans ces tableaux nous permet de constater les faits suivants :

1° En utilisant comme colorant, pour les numérations directes, au compte-microbes, la thionine phéniquée, on obtient régulièrement des valeurs relativement faibles par rapport à celles que fournit la technique de WRIGHT-FRIES. Ceci nous conduit à supposer que de nombreux microbes sont insuffisamment colorés par la thionine et passent, de ce fait, inaperçus à la numération. Le contact de l'émulsion microbienne ne pouvant, évidemment, pas être prolongé au delà d'une certaine limite de temps, il convient de rejeter ce colorant.

2° Lorsqu'on utilise, pour les numérations directes, la fuchsine phéniquée formolée on obtient le plus souvent, au contraire, des résultats supérieurs à ceux que fournit la technique de WRIGHT-FRIES⁽¹⁾. Ceci

1. Nous serions tentés d'attribuer à l'action du colorant, additionné d'acide phénique et de formol, les rapports élevés trouvés pour le staphylocoque. Nous verrons plus loin que ce phénomène persiste avec l'emploi de la fuchsine simple.

provient, très vraisemblablement, du fait que le formol entraîne la coagulation de substances albuminoïdes, et produit ainsi des précipités qui sont confondus avec les germes lors des numérations. L'emploi de la fuchsine phéniquée formolée, et, en général, de colorants additionnés de fixateurs, semble donc également devoir être rejeté, bien que le formol puisse présenter l'avantage, dans certains cas, d'arrêter plus rapidement la mobilité des germes.

A la suite de ces constatations, nous avons entrepris une série d'essais

TABLEAU II.

| GERME en expérience | ESSAI N° | A VALEURS OBTENUES par numération directe (compto-microbes SALIMBENI-JOUAN) (coloration à la fuchsine phéniquée formolée) | POURCENTAGE D'ÉCART entre a et b | B VALEURS OBTENUES par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) | RAPPORT A des nombres B B = 100 pour la moyenne s'il y a lieu |
|--------------------------|----------|---|-------------------------------------|--|---|
| Colibacille . . . | 5 | a) 5.493.000.000 b) 4.120.000.000 | 24 | 4.248.000.000 | 113/100 |
| | 6 | a) 1.600.000.000 b) 2.000.000.000 | 20 | 1.707.000.000 | 101/100 |
| | 7 | a) 2.400.000.000 b) 1.600.000.000 | 33 | 1.818.000.000 | 108/100 |
| | 8 | a) 2.840.000.000 b) 2.200.000.000 | 23 | 2.310.000.000 | 109/100 |
| | 9 | a) 1.720.000.000 b) 1.880.000.000 | 8 | 2.344.000.000 | 78/100 |
| | 10 | a) 3.140.000.000 b) 3.040.000.000 | 3 | 4.480.000.000 | 261/100 |
| | 11 | a) 9.200.000.000 b) 6.400.000.000 | 30 | 4.248.000.000 | 183/100 |
| | 12 | a) 760.000.000 b) 600.000.000 | 24 | 785.400.000 | 86/100 |
| | 13 | 3.200.000.000 | " | 3.250.000.000 | 98/100 |
| | | | | | |
| Staphylocoque . . | 10 | a) 3.140.000.000 b) 3.040.000.000 | 3 | 4.480.000.000 | 261/100 |
| | 11 | a) 9.200.000.000 b) 6.400.000.000 | 30 | 4.248.000.000 | 183/100 |
| <i>B. subtilis</i> . . . | 12 | a) 760.000.000 b) 600.000.000 | 24 | 785.400.000 | 86/100 |
| | 13 | 3.200.000.000 | " | 3.250.000.000 | 98/100 |

en utilisant comme solution colorante, aussi bien pour la numération au compte-microbes que pour la technique de WRIGHT-FRIES, une simple solution hydroalcoolique de fuchsine. Ces essais ont été effectués d'abord avec le compte-microbes SALIMBENI (JOUAN), ensuite avec le compte-microbes STEINER (REICHERT). Les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux III, IV et V.

Dans le tableau III, nous présentons les résultats obtenus, en comparant la technique de WRIGHT à celle du compte-microbes SALIMBENI (JOUAN).

Dans le tableau IV, nous présentons les résultats d'essais identiques,

mais effectués cette fois en utilisant le compte-microbes de STEINER (REICHERT).

Dans le tableau V, nous donnons les résultats d'essais effectués pour apprécier, d'une façon plus approfondie, la régularité de la technique de WRIGHT-FRIES.

Des tableaux précédents, nous pouvons tirer les données suivantes :

a) Si nous comparons les résultats obtenus par la technique de

TABLEAU III.

| GERME en expérience | ESSAI N° | A VALEURS OBTENUES par numération directe (compte-microbes SALIMBENI-JOUAN) (coloration à la fuchsine) | POURCENTAGE D'ÉCART entre a et b | B VALEURS OBTENUES par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) | POURCENTAGE D'ÉCART entre a et b | RAPPORT DES NOMBRES $\frac{A}{B}$ B = 100 (nombre moyen si il y a lieu) |
|---------------------------|----------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <i>B. Pyocyanique</i> . . | 14 | a) 90.000.000 b) 110.000.000 | 18 | 111.600.000 | " | 70/100 |
| | 15 | a) 1.480.000.000 b) 1.580.000.000 | 6 | a) 1.478.000.000 b) 1.423.000.000 | 2 | 105/100 |
| | 16 | a) 1.120.000.000 b) 1.320.000.000 | 15 | a) 1.399.000.000 b) 1.145.000.000 | 14 | 98/100 |
| | 17 | a) 1.960.000.000 b) 1.320.000.000 | 32 | a) 1.663.000.000 b) 1.570.000.000 | 3 | 101/100 |
| | 18 | a) 10.400.000.000 b) 11.200.000.000 | 7 | a) 14.018.400.000 b) 14.496.300.000 | 3 | 78/100 |
| | | | | | | |
| | 19 | a) 1.880.000.000 b) 1.760.000.000 | 5 | a) 1.768.000.000 b) 1.972.000.000 | 10 | 97/100 |
| | | | | | | |
| | 20 | a) 2.040.000.000 b) 2.120.000.000 | 3 | 2.079.000.000 | " | 100/100 |
| | 21 | a) 800.000.000 b) 840.000.000 | 5 | 831.000.000 | " | 98/100 |
| <i>B. subtilis</i> . . | 22 | a) 960.000.000 b) 1.040.000.000 | 7 | 1.002.000.000 | " | 94/100 |

WRIGHT-FRIES d'une part, et par la technique du compte-microbes SALIMBENI (JOUAN) d'autre part (tableau III), la coloration étant faite dans les deux cas à la fuchsine simple, nous constatons qu'ils sont tout à fait voisins dans le cas du *B. subtilis*, et sensiblement du même ordre dans le cas du bacille pyocyanique. Notons cependant un essai où le rapport n'atteint que 70 % dans le cas de ce dernier germe.

b) Si nous comparons les résultats obtenus par la technique de WRIGHT-FRIES, d'une part et par la technique du compte-microbes STEINER (REICHERT), d'autre part (tableau IV), la coloration étant faite dans les deux cas à la fuchsine simple, nous constatons, pour le *B. coli*,

TABLEAU IV.

| GERME en expérience | ESSAI N° | A | POURCENTAGE D'ÉCART entre a et b | B | RAPPORT DES NOMBRES $\frac{A}{B} = \frac{100}{\text{nombre moyen s'il y a lieu}}$ |
|------------------------|----------|---|-------------------------------------|--|--|
| | | VALEURS OBTENUES par numération directe (compte-microbes STRAINER [1]) (coloration à la fuchsine simple) | | VALEURS OBTENUES par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) | |
| Colibacille. . . | 23 | a) 1.600.000.000 | 6 | 2.150.000.000 | 77/100 |
| | | b) 1.720.000.000 | | | |
| | 24 | a) 2.240.000.000 | 22 | 3.010.000.000 | 85/100 |
| | | b) 2.880.000.000 | | | |
| | 25 | a) 1.600.000.000 | 10 | 1.990.000.000 | 76/100 |
| | | b) 1.440.000.000 | | | |
| Staphylocoque. | 26 | a) 4.700.000.000 | 10 | 3.470.000.000 | 143/100 |
| | | b) 5.230.000.000 | | | |
| | 27 | a) 7.120.000.000 | 20 | 4.306.000.000 | 147/100 |
| | | b) 5.680.000.000 | | | |
| | 28 | a) 7.830.000.000 | 7 | 6.060.000.000 | 124/100 |
| | | b) 7.240.000.000 | | | |

1. D'autres essais ont été effectués avec le compte-microbes de STRAINER. Ils seront publiés dans un prochain article. Les résultats obtenus sont du même ordre.

TABLEAU V.

| GERME en expérience | ESSAI N° | VALEURS OBTENUES au cours de deux numérations successives d'une même émulsion, selon la technique de WRIGHT-FRIES | POURCENTAGE d'écart entre a et b |
|------------------------|----------|---|--|
| Colibacille. | 29 | a) 2.327.250.000 b) 2.022.750.000 | 12 |
| | 30 | a) 2.405.000.000 b) 2.175.000.000 | 11 |
| | 31 | a) 1.058.500.000 b) 1.036.750.000 | 2 |
| | 32 | a) 942.500.000 b) 870.000.000 | 7 |
| | 33 | a) 864.000.000 b) 870.000.000 | 7 |
| Staphylocoque. . . | 34 | a) 2.713.000.000 b) 3.055.000.000 | 11 |
| | 35 | a) 1.750.000.000 b) 1.462.000.000 | 16 |
| | 36 | a) 4.137.900.000 b) 4.036.000.000 | 1,9 |

des valeurs du même ordre, bien que, dans ce cas, nous obtenions dans les trois expériences des nombres plus petits par la technique du compte-microbes, avec un rapport minimum de 76 %. Mais, fait curieux, déjà constaté d'ailleurs dans le tableau II, et qui va se retrouver dans des essais que nous publierons ultérieurement, on trouve pour le staphylocoque des nombres nettement plus grands par la technique du compte-microbes que par la technique de WRIGHT-FRIES.

c) Si nous comparons maintenant entre eux les résultats obtenus au cours de deux numérations successives effectuées selon la même technique (épreuve de régularité), nous trouvons dans les tableaux III, IV et V, les valeurs d'écarts suivantes :

| | ÉCART maximum pour 100 | ÉCART moyen pour 100 | ÉCART minimum pour 100 |
|--|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Technique de WRIGHT-FRIES | 46 | 7.9 | 4.9 |
| Technique du compte-microbes de SALMBEM (JOUAN). | 32 | 10 | 3 |
| Technique du compte-microbes STEINER (REICHERT). | 22 | 12.5 | 6 |

DISCUSSION DES RÉSULTATS. — COMPARAISON AVEC LES RÉSULTATS TROUVÉS PAR LES AUTRES AUTEURS.

a) Examinons tout d'abord les essais de régularité.

Si nous rapprochons les unes des autres les valeurs trouvées, pour les diverses techniques, traduisant les écarts maxima, minima et moyens, nous constatons que ces valeurs, sans être absolument semblables, sont tout à fait du même ordre. Les auteurs américains, GLYNN, POWELL, REES et COX [14], ont obtenu, au cours d'essais identiques aux nôtres, les valeurs d'écarts suivantes :

| | ÉCART maximum pour 100 | ÉCART moyen pour 100 | ÉCART minimum pour 100 |
|--|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Technique de WRIGHT-ALLEN | 54 | < 15 | 1.1 |
| Technique du compte-microbes | 21 | 5 | 0.5 |

Nos résultats ne sont donc pas numériquement éloignés des résultats trouvés par ces auteurs. Cependant, contrairement à eux, nous trouvons une légère supériorité en faveur de la technique de WRIGHT-FRIES. Cette différence nous semble pouvoir être attribuée, tout d'abord au fait que la modification de FRIES nous paraît être supérieure à celle d'ALLEN, et, surtout, au fait que l'expérience acquise joue, dans l'utilisation de ces techniques, un rôle primordial. Il est bien certain que, pour notre part, nous avons une bien plus grande expérience de la technique de WRIGHT-FRIES, que nous utilisons depuis plus de sept ans, que de celle du compte-microbes, que nous utilisons depuis quelques mois seulement.

b) Comparons maintenant entre eux les résultats trouvés d'une part

en appliquant le principe de WRIGHT-FRIES et de l'autre en appliquant le principe des compte-microbes, sans distinction de marque.

Nous constatons, dès l'abord, qu'il faut tenir compte de l'espèce microbienne mise en expérience :

Dans le dénombrement de gros bacilles, prenant fortement le colorant, tels que le *B. subtilis*, les résultats obtenus par l'un et l'autre procédé sont très voisins (rapport minimum 94 %).

Dans le dénombrement de bacilles plus grêles, déjà plus difficiles à distinguer, comme le *B. coli*, le *B. pyocyanique*, les valeurs trouvées présentent des différences plus grandes (Rapports minimum pour le *B. pyocyanique* 70 %, pour le colibacille 76 %). Nous constatons, par ailleurs, que ce sont généralement les nombres trouvés par le procédé de WRIGHT-FRIES qui sont les plus grands.

Dans le dénombrement des cocci (staphylocoque), nous obtenons, au contraire, des valeurs plus grandes avec la technique des compte-microbes qu'avec le procédé de WRIGHT-FRIES. (Rapport maximum 147 %). Il s'agit ici d'un fait presque général, constaté, à une exception près, quel que soit le colorant utilisé, et quel que soit le compte-microbes employé. Nous trouvons, en effet, ces résultats non seulement dans le tableau IV, mais aussi dans le tableau II et nous les retrouverons dans un article qui sera publié ultérieurement. Nous ne pouvons expliquer cette constatation qu'en admettant que certains précipités, dépôts de matière colorante, etc., peuvent être dénombrés, au compte-microbes, au même titre que des cocci (¹). Cette supposition permet d'envisager, sur ce point particulier, une supériorité en faveur du procédé de WRIGHT. Il est, en effet, plus facile, sans aucun doute, de distinguer les cocci des divers éléments étrangers qui leur ressemblent, en examinant, à l'objectif à immersion de fort grossissement (1/13), des bactéries bien fixées et bien colorées (procédé de WRIGHT), qu'en examinant à l'objectif à sec (au mieux objectif n° 8) (²), des bactéries plus ou moins mobiles (mouvements propres et mouvements browniens) et peu colorées.

Nous avons donc obtenu dans ces essais, à l'exception des expériences effectuées avec les cocci, des résultats du même ordre, en utilisant l'un ou l'autre principe de numération. Il est curieux de rappeler à ce propos

1. PRÄUSNITZ [34] a déjà signalé qu'il était possible de faire, au compte-microbes, des confusions entre les cocci et les particules colloïdales du liquide.

2. Le système optique : oculaire compensateur n° 6, objectif à immersion 1/13 — longueur du tube 160 mm. — donne un grossissement de 880.

Le même système optique mais avec objectif à sec n° 8 présente seulement un grossissement de 380; avec l'objectif à sec n° 7, habituellement utilisé, le grossissement est de 460. Le système optique utilisé par STEINER : oculaire HUYGENS IV — objectif achromatique REICHERT 7a, longueur du tube 160 mm., donne un grossissement voisin de 590.

que, d'après PRAUSNITZ [34], la technique de WRIGHT donnerait des valeurs absolues de 100 à 200 pour ‰ trop faibles. Comme nous l'avons déjà dit, il est impossible de connaître d'une façon *absolue* le nombre *exact* de bactéries contenues dans une suspension microbienne; par ailleurs, nos essais ne nous permettent pas de confirmer l'opinion de cet auteur.

Notons, pour terminer, que les cellules compte-microbes ne sont utilisables que dans les cas d'émulsions assez riches en germes. En effet, si l'on a affaire à des suspensions microbiennes peu chargées en germes, le nombre de bactéries présentes sur le réseau de numération est trop faible pour permettre un dénombrement valable. Il ne faut pas oublier, en effet, que le volume de la chambre à numération n'atteint que 1/20.000 ou 1/40.000 de mm³.

c) Comparons maintenant les résultats obtenus avec chacun des deux compte-microbes. Nous constatons que, malgré les progrès techniques évidents réalisés par l'appareil de STEINER, nous n'obtenons pas, avec cet appareil, de résultats nettement supérieurs à ceux trouvés avec l'autre cellule. Pourtant, d'après l'exposé consciencieux et documenté présenté par STEINER, nous devrions attendre de la diminution de profondeur de la cellule un avantage marqué. STEINER a montré, en effet, que les hématomètres ordinaires du type THOMA-ZEISS, d'une profondeur de 0 mm. 1, ne permettent de dénombrer, en moyenne, que le 1/3 des microbes que l'on compte en utilisant la cellule qu'il a mise au point (profondeur 0 mm. 01). Les résultats obtenus avec le compte-microbes de SALIMBENI, dont la profondeur est de 0 mm. 02, devraient donc être, eux aussi, inférieurs à ceux que fournit la cellule de STEINER. Nous aurions dû, évidemment, pour que cette comparaison soit absolument valable, effectuer des essais comparatifs avec la même émulsion microbienne, en utilisant l'un et l'autre compte-microbes; ceci fera sans doute l'objet de prochaines recherches. Pourtant, comme nous comparons systématiquement les résultats trouvés par l'un ou l'autre compte-microbes à ceux fournis par une même technique (WRIGHT-FRIES), il nous est permis, jusqu'à un certain point, de comparer les résultats fournis par les deux appareils.

Il est bien certain que la sédimentation des bactéries se fait plus rapidement dans le compte-microbes de STEINER que dans celui de SALIMBENI; qu'il est, d'autre part, plus facile, avec le premier appareil, d'utiliser un objectif à sec à fort grossissement, et de distinguer les microbes encore en suspension dans le liquide. Mais le compte-microbes de STEINER paye pour ces avantages une possibilité d'erreur double: le volume de la cellule de STEINER étant deux fois plus petit que celui de la cellule de SALIMBENI, toute erreur commise avec ce premier appareil se trouvera multipliée par deux dans le résultat final. Il n'en est pas moins vrai qu'avec une grande expérience de la cellule de STEINER on doit éviter de mieux en mieux les erreurs de numération, et par conséquent atteindre

de meilleurs résultats. Par ailleurs, les essais de *régularité*, présentés par l'auteur lui-même, cadrent parfaitement avec nos propres résultats.

d) Comparons maintenant les résultats que nous avons obtenus avec ceux obtenus par STEINER, au cours des essais effectués dans le but de choisir le colorant le mieux approprié. Rappelons que nous avons étudié, pour notre part : la thionine phéniquée, la fuchsine phéniquée formolée, le bleu de KUHNE, et que nous nous sommes finalement arrêtés à l'emploi d'une solution hydroalcoolique simple de fuchsine. STEINER, de son côté, a essayé un certain nombre de colorants : fuchsine, violet de gentiane, bleu de méthylène en solution alcoolique concentrée, fuchsine phéniquée de ZIEHL, bleu de méthylène d'EHRLICH, de LÖFFLER et de KUHNE. L'auteur s'est rallié à l'emploi de ce dernier colorant, le préférant aux solutions de fuchsine qui donneraient, d'après lui, des précipitations gênant la numération. Nos résultats semblent s'éloigner franchement de ceux obtenus par STEINER; cette divergence n'est pourtant pas aussi forte qu'il peut sembler. En effet, cet auteur a travaillé directement sur des bouillons de culture, alors que nous-mêmes avons opéré sur des émulsions de bactéries, effectuées en eau distillée. Ce sont là des conditions tout à fait différentes. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que l'auteur ait donné la préférence à un colorant autre que celui que nous avons adopté.

CONCLUSIONS.

Nous avons sur des microbes divers, et en utilisant différentes solutions colorantes, étudié la valeur des techniques de numération microscopique de la totalité des microbes visibles; nous avons utilisé d'une part la technique de WRIGHT-FRIES, d'autre part la technique du compte-microbes en employant deux de ces appareils : celui de SALIMBENI (JOFAN) et celui de STEINER (REICHERT). Ces essais ont été envisagés au double point de vue de la régularité et de l'exactitude, étant bien entendu que dans ce dernier cas, devant l'impossibilité où nous sommes de connaître le nombre exact de bactéries, nous ne pouvons procéder qu'à des essais comparatifs. Des diverses séries d'essais effectués, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° La méthode indirecte de WRIGHT-FRIES nous a donné des chiffres sensiblement plus réguliers que ceux donnés par les techniques de numération directe par compte-microbes. Elle nous a donné, d'une façon assez régulière, dans le cas des bacilles, des chiffres plus élevés que les deux autres techniques. Dans le cas des cocci, nous avons fait la constatation inverse, ce qui peut être dû à des confusions entre cocci et éléments étrangers dans l'utilisation des compte-microbes. Nous croyons pouvoir être en droit de considérer ces résultats comme dus au fait, normal, qu'il est plus facile de bien voir tous les microbes, et de les distinguer

des éléments étrangers, lorsque ces microbes sont fixés, bien colorés, et observés à un grossissement relativement fort (WRIGHT-FRIES), que lorsqu'ils sont faiblement colorés, encore mobiles, placés parfois à des niveaux différents, et observés à un grossissement relativement faible (compte-microbes).

2° Malgré les progrès techniques évidents que présente le compte-microbes de STEINER, nous n'avons pas trouvé pour cet appareil de résultats nettement supérieurs à ceux que donne l'autre appareil utilisé. Ceci peut être dû au fait que, dans l'utilisation du compte-microbes de STEINER, toute erreur, faite à la numération, est multipliée par un chiffre deux fois plus grand que pour l'autre appareil.

3° Dans l'utilisation du compte-microbes, et dans le cas où nous nous sommes placés (émulsions de bactéries en eau distillée), nous pensons qu'il vaut mieux rejeter toute addition à la solution colorante de substances fixatrices (formol) et même de substances antiseptiques (phénol), ces substances destinées à atténuer la mobilité des germes pouvant, parfois, provoquer l'agglutination des bactéries ou la précipitation des substances albuminoïdes.

De ce travail nous retiendrons surtout le fait que la technique de WRIGHT, perfectionnée par FRIES, technique que nous utilisons depuis de longues années, quoique plus longue et soumise *a priori* à plus de causes d'erreurs, donne des résultats valant largement ceux que donne le compte-microbes. Nous devons cependant insister, pour terminer, sur l'importance primordiale que revêt, dans le maniement de ces techniques délicates, une expérience lentement acquise.

JEAN RÉGNIER.

LUCIEN NEIPP.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'hôpital Ambroise-Paré
à Boulogne-sur-Seine.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALLEN (R. W.). Die Vaccinetherapie. Leipzig, 1914, d'après PRAUSNITZ (34).
- [2] BRAXTON HICKS (J. A.). A method of estimating the strength of a vaccine by a standard bacterial emulsion. *Brit. med. journ.*, 1912, 4, p. 944.
- [3] BREED (R.) et BREW (J.). Counting bacteria by means of the microscope. *Technical N. Y. agricult. exp. station* 1916, *Bulletin* n° 49, p. 1-31.
- [4] BROWN. Standardisation of vaccines. Preliminary note. *Ind. journ. of med. res.*, 1914, 4, p. 711.
- [4 bis] BURGESS (K. E.). The toxicity towards *Staphylococcus* of dilute phenol solutions containing sodium benzoate. *Journ. of phys. chem.*, 1920, 24, p. 733.
- [5] BÜRGER. Eine neue Form des Zählkammer. *Arch. f. die ges. Physiol.*, 1905, 107, s. 426.
- [6] CALLISSON (J. G.). A diluting fluid for standardisation of vaccine. *Journ. of med. res.*, 1912, 27, p. 225.

- [7] DAVID (R.). Contribution à l'étude numérique de la multiplication du bacille pyocyanique dans différents milieux de culture liquides. *Thèse Doct. ès Sciences*, Paris 1931.
- [8] DOLD (H.). Kritische Betrachtungen über Bestimmung und Verwertung der Keimzahl bakterieller Impfstoffe. *Deutsch. med. Woch.*, 1925, **2**, s. 1851.
- [9] DREYER (G.). A simple procedure for the accurate numeration of blood cells and bacteria, without the use of a counting chamber. *The Lancet*, 29 janvier 1921, **200**, p. 219.
- [10] ERIKSMANN (C.). Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumsbehinderung der Mikroorganismen. *Cent. f. Bakt. u. Par.*, or 1904, **37**, s. 436.
- [11] FRASER (G. G.). The action of methylene-blue and certain other dyes on living and dead yeast. *Journ. of Phys. Chem.*, 1920, **24**, p. 741.
- [12] FRIES (K. A.). Eine einfache Methode zur genauen Bestimmung der Bakterienmengen in Bakteriensuspensionen. *Cent. f. Bakt. or.*, 1921, **86**, s. 90.
- [13] FULMER (E. I.). The effect of alcohol on the toxicity of phenol toward yeas. *Journ. of Phys. chem.*, 1921, **25**, p. 10.
- [14] GLYNN (E.), POWELL (M.), REES (A. A.) and COX (G. L.). Observations upon the standardisation of bacterial vaccines by the WRIGHT, the haemocytometer and the plate culture methods. *Journ. of Pathology and Bacteriology* 1913-1914, **48**, p. 379.
- [15] HARRISON (W. S.). *Journ. Roy. San. Inst.*, London 1915, **4**, p. 313 (d'après GLYNN).
- [16] HECKSCHER (H.). Méthode pour la numération microscopique des bactéries. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **84**, p. 1039.
- [17] HECKSCHER (H.). Nouvelle méthode pour la numération des bacilles vivants contenus dans une émulsion. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **85**, p. 612.
- [18] HEHEWERT (F. H.). Die mikroskopische Zählungsmethode der Bakterien von A. KLEIN, und einige Anwendungen derselben. *Arch. f. Hyg.* 1901, **39**, s. 321.
- [19] HENRICI (A. T.). A statistical study of the form and growth of a spore bearing bacillus. *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, 1921, **19**, p. 132.
- [20] HENRICI (A. T.). Differential counting of living and dead cells of bacteria. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1923, **20**, p. 293.
- [21] HENRICI (A. T.). Influence of age of parent culture on size of cells of *Bacillus megatherium*. *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, 1924, **21**, p. 343.
- [22] HENRIQUÉS (O. M.). Technique de numération des bactéries. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, p. 819.
- [23] HOLLANDE (A. CH.) et CRÉMIEUX (G.). Méthode de numération directe des bacilles de KOCH. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 122.
- [24] HORVATH (D.). Ein einfaches Verfahren für Bakterienzählung. *Cent. f. Bakt. or.*, 1930, **118**, s. 238.
- [25] HUEPPE, LAFAR U. WINTERBERG d'après W. KLEIN, in *Handb. d. Pathog. Mikroorg.* von KOLLE, KRAUSE U. CLEINSTEIN, 1930, Bd. **10**, s. 161.
- [26] KLEIN (ALEX.). Eine neue mikroskopische Zählungsmethode der Bakterien. *Cent. f. Bakt. u. Par.*, 1900, **27**, s. 831.
- [27] KLEIN (ALEX.). Ueber die Dosierung der Schutzimpfstoffe. *Berlin Klin. Woch.*, 10 avril 1916, s. 395-399.
- [28] LAMBIN (M^{me} S.). Méthodes de mesure de l'activité antimicrobienne des substances chimiques. *Thèse Doct. ès Sciences*. Paris, 1933.
- [29] LASSECH et DUPAIX (M^{me} A.). Travaux du laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Nancy, 1931, fasc. 4.
- [30] LEISERMAN. *Journ. Roy. Inst. Publ. Health*, London 1901, **48**, n° 8, p. 461 (d'après GLYNN).

- [31] LIEBERRECHT. Eine Zählkammer für cytologische und bakteriologische Zwecke. *Deutsch. med. Woch.*, 1916.
- [32] MILLER (W. L.). Toxicity and chemical Potential. *Journ. of phys. chem.*, 1920, **24**, p. 562.
- [33] PRAUSNITZ (C.). Einstellung der Stärke der Impfstoffe, in KOLLE, KRAUS u. UDELMUTH. 1930, Bd. **3**, **1**, s. 534-544.
- [34] RÉGNIER (J.) et KAPLAN (A.). Contribution à l'étude numérique de la multiplication microbienne. *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, p. 323.
- [35] RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.). Introduction à l'étude des antiseptiques. Etude numérique du croît d'un bacille pyocyanique dans un milieu de culture liquide. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1927, **34**, p. 401 et 490.
- [36] RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.). Contribution à l'étude de la numération des microbes. Dénombrement des colonies développées sur milieux solidifiés. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1934, **36**, p. 7.
- [37] SALMBERG. Méthode de numération à l'hématimètre (d'après CALMETTE, NÈGRE et BOQUET. 3^e édit., p. 858).
- [38] SCOTT et SCOTT. Cit. d'après PRAUSNITZ.
- [39] SELTER HUGO]. Infektionsversuche mit kleinen Tuberkulbacillenmengen, mit besonderer Berücksichtigung des Inhalationsweges, *Deutsch. med. Woch.*, 1916, s. 593.
- [40] SOMMER (H.). Die Keimzählung von Bakterienimpfstoffen auf mikroskopischem Wege. *Cent. f. Bakt. Par. or.*, 1923, **90**, s. 468.
- [41] STEINER (M.). *Cent. f. Bakt.*, 1929, **113**, s. 306.
- [42] THONI (J.) u. THAYSEN (A. C.). Experimentelle Untersuchungen zur Feststellung der Mindestzahl von Bacillen, die beim Meerschweinchen noch Tuberkulose hervorruft. *Cent. f. Bakt. u. Par. or.*, 1915-16, **77**, s. 308.
- [43] THOESTER. Verfahren zum Zählen abgetöteter Bakterien in Aufschwemmungen. *Cent. f. Bakt. u. Par. or.*, 1922, **88**, p. 252.
- [44] VLÉS (F.). Sur la signification des dosages bactériens. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 373.
- [45] WAMOSCHER. Bakterienzählung im Dunkelfeld. *Klin. Woch.*, 1927.
- [46] WOHREIL (T.). Vergleichende Untersuchungen zwischen der mikroskopischen Auszählung im Dunkelfeld, dem Plattengussverfahren und der Trockensubstanzbestimmung. *Cent. f. Bakt.*, 1933, **127**, s. 492.
- [47] WRIGHT (A. E.). *The Lancet*. London 1902, **2**, p. 41.
-

LÉGISLATION PHARMACEUTIQUE

La loi italienne sur l'exercice de la Pharmacie (1).

Décret-loi royal du 15 mars 1934
(Révision de la loi du 31 mars 1913.)

ART. PREMIER. — L'article 2 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

L'autorisation d'ouvrir et d'exploiter une pharmacie est donnée, par décret, par le préfet, après avoir entendu le Conseil Provincial d'Hygiène, et en conformité des règles contenues dans les articles qui vont suivre.

Sauf ce qui a été prévu aux dispositions transitoires de la susdite loi et dans celles du présent Décret-loi royal, le nombre des autorisations est calculé de façon à ce qu'il n'y ait *pas plus d'une seule pharmacie par 5.000 habitants*.

Mais là où les exigences de l'aide pharmaceutique locale le requerront, même aussi en raison des conditions topographiques et de viabilité, on pourra établir, en plus ou en remplacement du rapport population, une limite de distance, mais néanmoins *aucune nouvelle pharmacie ne pourra se trouver à moins de 500 mètres de celles existantes*.

Le nombre des autorisations au sujet des pharmacies de campagne sera déterminé selon les indications données au paragraphe immédiatement ci-dessus, à l'exclusion de celle basée sur la population.

On considérera pharmacies de campagne, celles des communes ou agglomérations d'une population inférieure à 5.000 habitants.

Quiconque ouvrira ou exploitera une pharmacie sans l'autorisation ci-dessus sera puni d'une amende d'au moins 2.500 liras et d'arrestation pouvant aller jusqu'à un mois de détention, sans préjudice, dans l'un et l'autre cas, de la fermeture de l'établissement aux termes de la loi du 22 mai 1913, n° 468.

ART. 2. — L'article 3 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

L'autorisation d'ouvrir et d'exploiter une pharmacie, exception faite de celles indiquées à l'article 9 du présent Décret-loi royal, ne pourra être accordée qu'au candidat agréé après un concours public sur titres annoncé

1. Au moment où le bon sens et la logique imposeront à bref délai une révision de la Loi de Germinal sur l'exercice de la pharmacie en France, il nous a paru utile de reproduire à *titre de document* la traduction de ce décret-loi, dont certaines dispositions sont pour nous d'un réel intérêt.

par le préfet et jugé par une commission *ad hoc* présidée par le vice-préfet et composée, en plus du médecin de la province, d'un expert en matière juridique, d'un pharmacien et d'un chimiste, nommés par le préfet au début de chaque année, sur listes de trois noms proposés par les organisations syndicales respectives.

La procédure à observer pour le concours sera établie par le règlement.

ART. 3. — Le dernier alinéa de l'article 4 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est supprimé.

ART. 4. — L'article 5 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est remplacé par ce qui suit :

A ce concours, il sera donné un droit de préférence absolue au fils ou, à défaut d'enfants, au conjoint du pharmacien dont la pharmacie aura été mise au concours, si le candidat revendiquant la préférence est bien régulièrement qualifié sur tous les points.

ART. 5. — Le troisième alinéa de l'article 6 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Sont exemptées de la taxe les pharmacies indiquées à l'article 9 du présent Décret-loi royal.

ART. 6. — L'article 8 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

L'autorisation d'exploiter une pharmacie — sans création nouvelle — ne peut être donnée que moyennant obligation à la charge du concessionnaire de reprendre au précédent titulaire, ou à ses héritiers, les installations, les stocks et autres éléments d'actif nécessaires à l'exploitation pharmaceutique, se trouvant dans la pharmacie ou dans des locaux annexes, et celle de payer au dit titulaire, ou à ses héritiers, une indemnité d'achalandage se rapportant à trois années de revenu moyen imposable de la pharmacie, constaté à l'effet de l'application de l'impôt sur le revenu (dit : de « *ricchezza mobile* ») au cours de la période de cinq années antérieure.

La Commission désignée à l'article 2 du présent Décret-loi royal calculera la somme à payer au titre d'indemnité d'achalandage et, oui l'intéressé, déterminera, sur expertise, le montant de la reprise — cela sans appel — des installations, stocks et autres éléments d'actif nécessaires.

ART. 7. — Le second alinéa de l'article 10 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié par le suivant :

Est interdit le cumul de deux autorisations ou davantage par une seule personne.

ART. 8. — L'article 11 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Une autorisation d'exploitation de pharmacie devient caduque, outre les cas prévus par les articles 6 et 9 de la loi du 22 mai 1913, n° 468 :

a) Par déclaration de faillite du bénéficiaire non suivie, dans les quinze mois du jugement, d'une homologation de concordat devenue exécutoire aux termes de l'article 841 du Code de Commerce, approuvé par Décret royal du 31 octobre 1882;

b) Par non-observation, de la part du bénéficiaire, de l'obligation désignée à l'article 6 du présent Décret-loi royal;

c) Par renonciation volontaire à l'autorisation;

d) Par arrêt d'exploitation pendant plus de quinze jours, à moins d'avis donné antérieurement au préfet et d'autorisation donnée, sur cet avis, par ce dernier.

e) *Par négligence et irrégularités constatées, réitérées ou habituelles dans l'exploitation de la pharmacie*, ou pour autres faits graves imputables au titulaire, bénéficiaire, ayant causé de graves dommages à la santé d'un individu ou du public;

f) Par radiation définitive du registre des pharmaciens;

g) Par perte de la nationalité italienne;

h) Par décès du bénéficiaire.

La caducité est prononcée, sauf le cas lettre « h », par décret préfectoral, après avoir entendu le Conseil provincial d'Hygiène.

ART. 9. — L'article 12 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Les œuvres pieuses hospitalières et autres institutions publiques d'assistance et de bienfaisance peuvent, dans le cas où l'exploitation en serait consentie pour les buts de l'institution, être autorisées par le préfet, après avoir entendu le Conseil Provincial d'Hygiène et l'Assemblée provinciale administrative, à administrer des pharmacies intérieures, mais sans aucune faculté de vendre des médicaments au public au sens de l'article 18 de la loi du 22 mai 1913, n° 468.

La déchéance (caducité) de l'autorisation ainsi donnée est prononcée de la façon et dans les formes établies à l'article 8 du présent Décret-loi royal :

a) En fin de l'Association ou de l'Institution;

b) En cas de renoncement volontaire;

c) En cas de négligence ou d'irrégularité habituelle dans l'exploitation de la pharmacie ou en cas de violation réitérée de l'interdiction de vente au public, après mise en demeure formelle du préfet adressée au représentant légal de l'Association.

ART. 10. — L'article 13 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Pour les communes ou agglomérations dont la population est inférieure à

5.000 habitants, où n'existe aucune pharmacie ou pour lesquelles personne ne s'est présenté au concours ouvert pour l'installation et l'exploitation d'une pharmacie, il est établi une *indemnité spéciale de résidence* en faveur du pharmacien qui sera nommé à la suite d'un concours.

L'indemnité de résidence, d'un maximum de 4.000 livres par an, sera déterminée par la Commission désignée à l'article 2 du présent Décret-loi royal, où la commune intéressée, à la charge de laquelle sera cette indemnité sous réserve du remboursement d'une partie, de deux tiers au maximum, de la part du ministère de l'Intérieur.

Le montant total des remboursements ne pourra dépasser, pour une année quelconque, le revenu provenant d'une contribution spéciale à la charge de toutes les pharmacies, sauf celles indiquées à l'avant-dernier paragraphe de l'article 1^{er} du présent Décret-loi royal.

Les dispositions se rapportant à la taxe et aux modes d'application et d'encaissement de la contribution et des remboursements de cotes d'indemnités, à faire aux communes, même par paiements en compte, seront réglées par un futur Décret royal, à rendre sur la proposition du ministre de l'Intérieur d'accord avec celui des Finances, ou le Conseil des ministres.

Le ministre des Finances est autorisé à faire état, dans son budget des recettes et celui des dépenses du ministère de l'Intérieur, des modifications rendues nécessaires par l'entrée en vigueur du présent article.

ART. 11. — L'article 15 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Les pharmacies prévues à l'article 9 du présent Décret-loi royal devront avoir comme directeur responsable un pharmacien inscrit au registre professionnel.

Le directeur est tenu de résider en permanence à la pharmacie.

Les délibérations et les actes se rapportant à la nomination et au remplacement des pharmaciens-directeurs sont soumis à l'approbation préfectorale.

Même les pharmacies servant exclusivement au service intérieur des institutions militaires doivent avoir, comme directeur responsable, un pharmacien diplômé.

ART. 12. — L'article 16 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Les titulaires des pharmacies, que ce soit des personnes physiques, morales, ou des sociétés, sont tenus de payer une taxe annuelle d'inspection, selon l'échelle figurant au tableau A, annexé à la loi du 22 mai 1913, n° 468, modifiée par l'article 9 du Décret royal du 21 octobre 1923, n° 2367.

La perception de cette taxe se fera selon les règles de perception des impôts directs, d'après les rôles établis annuellement au cours du mois de novembre, par les agents des Impôts directs, et rendus exécutoires par le préfet.

ART. 13. — L'article 17, dernier alinéa, de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est remplacé par le suivant :

Il sera publié tous les deux ans, par les soins du ministre de l'Intérieur, le tarif des médicaments offerts en vente au public. L'on ne pourra dépasser les prix indiqués au tarif.

C'est sur ces prix que sera calculé l'escompte minimum que les pharmaciens sont tenus, dans tous les cas, de faire aux administrations publiques et privées considérées par les lois, règlements, statuts et chartes de fondations, comme devant fournir gratuitement des médicaments aux pauvres ou ayant, de toute autre façon, le caractère d'œuvre d'assistance ou de bienfaisance.

Les spécialités médicinales, les produits opothérapiques et biologiques, les ferments solubles ou organisés et, en général, tous les produits connexes, y compris les sérums, vaccins, virus, toxines, arsénobenzols simples et dérivés, ne peuvent être vendus au public à un prix supérieur à celui porté sur l'étiquette.

DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET TRANSITOIRES.

ART. 14. — Il est reconnu aux titulaires de pharmacies légitimes au sens de l'article 25 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, existant à la date de la publication du présent Décret-loi royal, le droit de continuer, leur vie durant, l'exploitation d'une pharmacie.

Le titulaire de plusieurs pharmacies devra, dans un délai de six mois à compter de la publication du Décret-loi royal, notifier au préfet de la province, si toutes les pharmacies ont leur siège dans la province en question, ou au ministre de l'Intérieur dans le cas contraire, celle qu'il entend conserver. A défaut, passé ce délai, le préfet ou le ministre de l'Intérieur, selon la compétence ci-fixée, déterminera, compte tenu également des exigences de l'aide pharmaceutique, celle des pharmacies que le pharmacien aura le droit de continuer à exploiter sa vie durant.

Les pharmacies pour lesquelles il ne lui sera pas reconnu le droit de continuation d'exploitation, en vertu du paragraphe précédent, pourront être vendues à condition :

- a) Que la vente en ait lieu pour le 31 décembre 1936 au plus tard ;
- b) Que la vente en soit faite à des pharmaciens inscrits au registre professionnel.

Les pharmacies qui, à expiration du délai mentionné à la lettre :

- a) N'auront pas été vendues seront mises en concours, comme dit à l'article 2 du présent Décret-loi royal.

L'autorisation donnée par le préfet aux nouveaux titulaires des pharmacies est strictement personnelle et ne peut être cédée ou transférée à destiers.

ART. 15. — Les pharmacies légitimes au sens de l'article 25 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, pour lesquelles aura été reconnu le droit de continuer l'exploitation comme dit au 1^{er} alinéa de l'article 14, peuvent être transférées, une fois seulement pour la même durée, par actes vifs ou par succes-

sion, à condition que le transfert de la pharmacie se fasse en faveur de pharmacien inscrit au registre professionnel.

En cas de succession, le transfert de la pharmacie peut se faire même en faveur du fils ou d'un des fils du titulaire prédécédé, même s'il n'est pas reçu pharmacien, s'il est déjà étudiant en pharmacie ou tout au moins inscrit à la dernière année des écoles moyennes du second degré (enseignement secondaire).

Le transfert de la pharmacie, à quelque titre qu'il se fasse, doit être communiqué au préfet qui, lorsqu'il aura constaté que les prescriptions sus-énoncées ont été observées, reconnaîtra le transfert effectué de l'exploitation de la pharmacie au nom du nouveau titulaire.

L'autorisation donnée par le préfet au nouveau titulaire de la pharmacie est strictement personnelle et ne peut être donnée ou transférée à des tiers.

Quand il s'agit de succession en faveur de fils se trouvant dans les conditions indiquées au deuxième alinéa du présent article, le préfet concédera l'administration provisoire de la pharmacie jusqu'en fin des études pharmaceutiques.

Pendant cette administration provisoire de la pharmacie, les dispositions désignées à l'article 21 du présent Décret-loi royal sont applicables à cette dernière.

ART. 16. — Il est reconnu aux communes, aux établissements publics hospitaliers et aux autres institutions d'assistance et de bienfaisance, ainsi qu'aux coopératives prévues à l'article 4 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, qui, à la date de la publication du présent Décret-loi royal, seront titulaires de pharmacies, le droit de continuer l'exploitation de ces mêmes pharmacies, dans les lieux où elles se trouvent.

ART. 17. — Aux Sociétés et Associations non prévues au précédent article, mais titulaires de pharmacies légitimes au sens de l'article 25 de la loi du 22 mai 1923, n° 468, on appliquera les dispositions de l'article 14 du présent Décret-loi royal, sauf quant à la durée du droit de continuer l'exploitation de la pharmacie, qui est limitée à trente ans à compter de la date de publication du décret.

ART. 18. — Il n'est rien changé aux dispositions de l'article 26 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, pour les pharmacies y prévues.

Les dispositions du deuxième alinéa de l'article 14 du présent Décret-loi royal sont applicables à ces pharmacies.

Les pharmacies en question pourront être transférées exclusivement par succession et selon les dispositions prévues à l'article 15 ci-dessus, en faveur du fils, ou d'un des enfants, même s'il n'est pas pharmacien et, à défaut d'enfants, en faveur du conjoint s'il est pharmacien.

ART. 19. — Aux pharmacies de privilège prévues à l'article 28 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, en exploitation en fin du délai de trente ans indiqué à l'article 28 en question, et aux pharmacies à droit transitoire de la Vénétie Julienne et Tridentine, ainsi que du territoire de Fiume, en exploitation en

fin des délais mentionnés à l'article 15 du Décret royal du 13 mai 1923, n° 1238 et article 11 du Décret royal du 16 août 1926, n° 1914, on appliquera les dispositions se trouvant aux articles 14, 15, 16 et 17 du présent Décret-loi royal.

ART. 20. — Dans un délai d'un an, à compter de la publication du présent Décret-loi royal, le préfet, ou les communes intéressées, l'Assemblée provinciale administrative et le Conseil provincial d'Hygiène établiront, par décret, la charte organique des Pharmacies de la province, aux effets de l'article 1^{er} de ce même Décret-loi royal.

Les pharmacies qu'on trouverait en surnombre de cette charte organique seront progressivement absorbées par cette charte, selon l'accroissement de la population ou par effet de la fermeture de pharmacies qui seraient déclarées déchuës au sens des articles 8 et 9 du présent Décret-loi royal.

ART. 21. — Les pharmacies dont le titulaire ne serait pas pharmacien devront avoir, comme directeur responsable, un pharmacien inscrit au registre professionnel.

ART. 22. — L'article 23 de la loi du 22 mai 1913, n° 468, est modifié comme suit :

Contre les dispositions préfectorales indiquées aux articles 1, 8 et 9 du présent Décret-loi royal, il pourra y avoir recours au ministre de l'Intérieur dans un délai de trente jours à compter de la notification.

Toutes autres dispositions préfectorales envisagées par la loi du 22 mai 1913, n° 468 et par le présent Décret-loi royal sont définitives.

ART. 23. — Sont abrogés, etc...

VARIÉTÉS

La vanille.

Production, consommation et réglementation.

La vanille, comme la plupart des matières premières, a été atteinte par la « crise ». Ses cours se sont effondrés, ruinant planteurs, exportateurs et négociants métropolitains. Depuis le début de 1934, cependant, on peut envisager le retour à des taux normaux, mais il est nécessaire de dégager les enseignements issus des récentes expériences. Quelles ont été les causes de la chute des cours et comment y remédier dans l'avenir? D'après les planteurs, l'avisement des prix de la matière première serait dû à une sous-consommation et à la spéculation; d'après les

importateurs l'état critique résulterait logiquement d'une excessive production. Que doit-on retenir de ces divers arguments ?

a) SOUS-CONSUMMATION. — C'est un des facteurs généraux et importants du malaise général qui affecte le commerce, mais en ce qui concerne la vanille son rôle est discutable, car l'examen des documents officiels démontre que non seulement la consommation n'a pas diminué mais qu'elle a plutôt augmenté durant les années dites de « famine » par rapport aux années de prospérité. Le tableau suivant, établi d'après les statistiques officielles des Douanes, en fournit la preuve.

Consommation (en tonnes) des vanilles françaises.

| ANNÉE | FRANÇAISE (1) | AMÉRICAINES | AUTRES PAYS | PAYS important directement de nos colonies (2) | TOTAL |
|----------|---------------|-------------|-------------|--|-----------|
| 1925 . . | 51.7 | 232.1 (3) | 183.8 | 93.8 | 563.4 |
| 1926 . . | 61.4 | 349.1 (3) | 290 | 52.1 | 752.3 |
| 1927 . . | 51.1 | 283 | 196.1 | 33.9 | 586.1 |
| 1928 . . | 69.3 | 433.7 | 179 | 47.2 | 729.2 |
| 1929 . . | 83.9 | 487 | 210.4 | 42.3 | 823.6 |
| 1930 . . | 79.7 | 395 | 195.7 | 37.6 | 708 |
| 1931 . . | 102.6 | 552.7 | 236.6 | 31.3 | 923.2 |
| 1932 . . | 102.3 | 449.3 | 219.2 | 29.1 | 799.9 |
| 1933 . . | 130.3 | 352.2 | 277.3 | ? | 959,8 (2) |

On remarque un écart de 215 tonnes entre la consommation mondiale de l'année 1930 et celle de l'année 1931. Il provient en majeure partie du fait d'expéditions massives aux États-Unis au début de 1931. Les Américains, en effet, absorbent environ 60 % de la production de nos colonies et font leurs gros achats du mois de novembre à fin février, et il est arrivé que de forts chargements embarqués au début de l'année figurent naturellement au compte de celle-ci alors que, partis deux ou trois semaines auparavant, ils auraient joué au profit de 1930. Comme il entre très peu de vanilles étrangères en France, on peut considérer ces chiffres comme s'appliquant exclusivement aux vanilles des colonies françaises; c'est dire qu'ils ne sont pas décourageants, malgré la concurrence redoutable des produits de synthèse.

b) SPÉCULATION. — Cet argument est à abandonner après réflexion. Si l'on admet que les spéculateurs ont eu le pouvoir de provoquer la baisse des prix lorsqu'ils ont voulu constituer des stocks, il faut convenir aussi qu'ils auraient eu la possibilité de créer la hausse, leurs achats une fois effectués. Mais la chute incessante des cours réfute cette opinion.

1. Consommation réelle, les marchandises exportées à l'acquitte étant déduites.
2. Statistiques américaines.
3. Renseignements fournis par l'Office général des Colonies.

Mieux encore, des ventes à découvert auxquelles avaient eu recours dans le passé des personnes espérant orienter le marché à la baisse n'ont jamais eu d'effets durables, car, l'échéance arrivant (le marché à terme est inexistant pour la vanille), le vendeur à découvert est tenu de livrer et par conséquent d'acheter, ce qui contribuerait dès lors à la hausse. Les cours se sont inscrits de la façon suivante pour les lots « Tête et Queue » de qualité et composition normales :

| | PRIX du kilogramme en francs | | PRIX du kilogramme en francs |
|---------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 1920. | 55-60 | 1928. | 128-100 |
| 1921. | 60-80 | 1929. | 100 125-120 |
| 1922. | 80-86-78 | 1930. | 115-50 |
| 1923. | 78-207 | 1931. | 50-35 |
| 1924. | 207-530-360-425 | 1932. | 35-26 |
| 1925. | 420 485 | 1933. | 26-17,5-25 |
| 1926. | 180-300-190 | 1934 (janvier) | 25-31 |
| 1927. | 190-128 | 1934 (avril) | 80 |

La spéculation n'est donc pas un facteur important de la chute des cours et les variations précédentes peuvent s'interpréter de la façon suivante :

En 1923, la production pour le groupe Madagascar-Réunion fut seulement de 285 tonnes, puis en 1924 de 298 tonnes, soit des chiffres inférieurs aux besoins et, la dépréciation de notre monnaie aidant, on s'explique ces cours extravagants de 530 francs. Mais à partir de cette année des vanilleraies créées au cours de 60 francs en 1920, à la reprise des affaires, entrent en plein rendement, d'où une exportation de 472 tonnes, et la progression continue : 1926 : 711,7 ; 1927 : 580,3 ; 1928 : 797 tonnes ; 1929 : 1.190 tonnes ; 1930 : 685 tonnes ; 1931 : 847 tonnes ; 1932 : 898 tonnes.

c) PRODUCTION. — Pour répondre à une consommation mondiale de nos vanilles d'environ 800 tonnes par an, nos colonies ont produit dans ces six dernières années des quantités excessives qui ont laissé à la fin de chaque campagne un reliquat important. Le bilan se présente ainsi :

Production (en tonnes).

| ANNÉES | MADAGASCAR et dépendances | RÉUNION | TAHITI | AUTRES colonies | TOTAL | CONSOMMATION | DIFFÉRENCE |
|--------|---------------------------------|---------|--------|--------------------|---------|--------------|------------|
| 1925 | 411,7 | 60,6 | 79,8 | 32,4 | 584,5 | 563,4 | + 21,1 |
| 1926 | 619,3 | 92,4 | 46,9 | 38,2 | 796,8 | 752,3 | + 44,5 |
| 1927 | 493,6 | 86,7 | 81,8 | 10 | 672,1 | 386,1 | + 86 |
| 1928 | 681,4 | 116,1 | 64,9 | 10 | 872,4 | 729,2 | + 143,2 |
| 1929 | 1.092 | 98,2 | 80,5 | 4,5 | 1.275,2 | 823,6 | + 451,6 |
| 1930 | 654,8 | 30,1 | 71,6 | 0,4 | 756,9 | 708 | + 48,9 |
| 1931 | 797 | 50,2 | 68,4 | 1,6 | 917,2 | 923,2 | - 6 |
| 1932 | 866 | 32,6 | 45,6 | 3,4 | 947,6 | 799,9 | + 147,7 |

Le chiffre énorme de 1.275 tonnes de l'année 1929 résulte de stocks d'années antérieures, gardés à la colonie, qui, en désespoir de cause, la chute des cours étant sans rémission, furent dirigés sur la métropole.

On constate que la somme des reliquats forme, au terme de 1932, un arriéré de plus de 800 tonnes équivalant à une année complète de consommation, et c'est là que réside la cause réelle de la baisse.

d) LES REMÈDES. — Dès 1930, toutes les personnes intéressées par la culture et la vente de la vanille se sont groupées et ont essayé de donner une légitime publicité à ce produit; cette publicité fut particulièrement intense en 1931 lors de l'Exposition coloniale; mais ces efforts, si louables, sont insuffisants et on ne peut espérer augmenter de beaucoup la consommation. Il faut avant tout établir un équilibre raisonnable entre l'offre et la demande. Divers systèmes ont été déjà proposés et l'un des plus typiques et des plus séduisants consiste à supprimer une récolte simplement en interdisant la fécondation, mais est-ce bien réalisable?

Le Gouvernement général de Madagascar a envisagé le problème sous un autre angle, celui des « standards ». Il vient de réglementer de façon stricte l'exportation de la vanille.

Par arrêté en date du 19 novembre 1932, paru au *Journal officiel de Madagascar et Dépendances* du 26 novembre 1932, il a interdit l'exportation :

1° Des vanilles ne répondant pas à des caractéristiques bien définies :

2° Des vanilles avariées (mitées, moisies, créosotées).

L'arrêté distingue trois dénominations Madagascar :

Côte Est (M. CE.), Nossi-Bé (M. N-B.) et Comores (M. CO.) et dans chaque cas trois qualités n° 1, 2 et 3.

A titre d'exemple, voici les caractéristiques de Madagascar Côte Est.

Vanille Madagascar Côte Est, première qualité (type n° 1) en abrégé, M. CE. 1.

Définition : Gousses entières, non fendues, souples et pleines, saines, bon parfum, couleur uniforme brun foncé, sans autre tache ou rague que la marque, d'une longueur minimum de 14 cm.

Vanille Madagascar Côte Est, première qualité fendue (sous type n° 1). M. CE. F1.

Définition : Mêmes caractéristiques que ci-dessus, mais fendues.

Deuxième qualité. Type n° 2 M. CE. 2.

Définition : Gousses entières, non fendues, souples et saines, bon parfum, couleur uniforme, brun foncé, pouvant porter des taches ou ragues de moyenne importance, d'une longueur minimum de 14 cm.

Deuxième qualité fendue (sous type n° 2). M. CE. F2.

Définition : mêmes caractéristiques que ci-dessus, mais fendues.

Troisième qualité. Type n° 3. M. CE. 3.

Définition : Gousses entières, non fendues, saines, bon parfum, légèrement rougeâtres pouvant porter des taches ou ragues importantes, d'une longueur minimum de 16 cm.

Troisième qualité fendue. (Sous type n° 2). M. CE. F3.

Même définition : mais fendues.

Ces arrêtés, dont il faut féliciter la sage administration de la Grande Ile, ont effet sur la récolte 1933-34 et vont éliminer un certain contingent de produits inférieurs; mais là encore la mesure est insuffisante. Il faut envisager une réglementation et de l'exportation et de la production.

Il semble que les prix ridiculement bas de ces dernières années aient déterminé un certain nombre de planteurs à négliger la vanille au profit du café et la récolte actuelle serait nettement déficitaire, mais là n'est pas la solution.

CONCLUSIONS : Si l'on veut éviter le retour soit aux prix de « famine », soit aux prix de « luxe », il faut ajuster le mieux possible la production à la consommation. Aujourd'hui, les cours étant en hausse, on peut redouter les plantations effrénées et dans trois ou quatre ans un nouvel effondrement.

M.-M. JANOT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

URBAIN (G.) et BOLL (MARCEL). **La science, ses progrès, ses applications.** Ouvrage publié avec la collaboration de nombreux savants, professeurs et ingénieurs. 2 vol. (un seul paru) 1.160 gravures, 6 hors-texte en couleurs. Prix de souscription à l'ouvrage complet : broché, 220 francs; relié, 340 francs. — La librairie LAROUSSE vient de publier le tome premier de cet ouvrage très important qui comporte, dans un ensemble de 400 pages in-quarto, l'histoire de toutes les sciences depuis les mathématiques jusqu'à la chimie organique, qui en présente les principales caractéristiques sous une forme simple, aisément saisissable, d'une lecture facile et agréable. L'abondance et le choix heureux des illustrations aide d'ailleurs les lecteurs les moins préparés à la compréhension de sujets apparemment difficiles.

Ce premier tome comprend deux parties d'inégale importance. La première embrasse la Science jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, et la seconde, beaucoup plus développée, en étudie l'évolution et les progrès au cours du XIX^e siècle.

Le tome second, dont la parution est prochaine, traitera plus particulièrement des applications et des grandes théories actuelles.

Dans la première partie du tome I est ainsi présenté un historique remontant jusqu'à l'antiquité et retraçant les différentes phases du développement des mathématiques, de la physique et de la chimie avant la grande période de la fin du XVIII^e siècle. La seconde partie, aux développements plus larges, s'étend sur les principales branches de la Science moderne : mathématiques, mécanique, physique, chimie générale, minérale et organique.

Il suffit d'énumérer les titres de quelques chapitres particuliers pour faire ressortir l'intérêt des questions traitées : grandeurs physiques et unités de mesure, la mécanique du XIX^e siècle, les vibrations et l'acoustique, la chaleur, les états de la matière, l'optique, l'électricité et le magnétisme, la chimie générale et la chimie minérale, la chimie organique et les problèmes connexes.

Il n'est pas de plus grande difficulté pour un savant ou un technicien que d'exposer ainsi l'essentiel de la science qui lui est familière, sous une apparence simplifiée et en quelque sorte schématique. Aussi les directeurs de cette publication ont-ils eu recours, pour la rédaction des différents chapitres, à des spécialistes qualifiés, qui ont su dégager les idées les plus générales et les exprimer sous une forme synthétique, satisfaisante pour le lecteur le plus difficile, tant au point de vue de la forme que du fond.

Pour la rédaction et la mise au point d'une œuvre aussi considérable, quarante collaborateurs se sont ainsi réunis, et leur effort collectif a permis de produire ce résumé « scrupuleusement fidèle et puissamment évocateur » qui « retrace l'admirable floraison des découvertes scientifiques depuis deux siècles ».

A notre époque de développement scientifique intense, tout homme se doit de connaître le monde extérieur, les grandes lois de la nature, les vérités fondamentales. Elles sont ici rassemblées pour ceux qui n'ont pas le loisir d'approfondir, pour ceux aussi qui par curiosité d'esprit veulent explorer des domaines qui ne leur sont pas familiers. J'ose dire que tous, quels qu'ils soient, trouveront dans cet ouvrage l'occasion de s'instruire agréablement.

Les pharmaciens ont reçu, au cours de leurs études, une forte instruction générale, et la plupart d'entre eux en ont gardé un goût développé pour les sciences dont ils mettent en œuvre des applications essentielles. Aussi sommes-nous convaincu qu'ils prendront le plus grand intérêt à parcourir cette publication dont la lecture ne peut que les passionner.

Les étudiants y trouveront aussi leur compte, et nous connaissons plusieurs d'entre eux qui ont déjà su tirer profit de la connaissance de certains chapitres en rapport avec divers programmes d'examens.

A. DAMIENS.

GEORGES (LUCIENNE). Contribution à l'étude du mécanisme du phénomène de Boas. *Th. Doct. Un. (Pharm.)*, Soc. imp. typograph. Nancy, 1933. 1 vol. in-8°, 119 pages. — Dans ce travail, l'auteur, élève de M. LASSEUR, aborde quelques-uns des plus larges problèmes posés à la biologie ; c'est dire qu'elle ne peut prétendre à les résoudre. On peut pourtant lui être reconnaissant d'apporter un ensemble de résultats fort intéressants. A l'occasion du phénomène de Boas (possibilité de faire dominer, par addition d'ions convenables, dans une culture mixte de bactéries et de champignons, l'un ou l'autre de ces éléments), l'auteur passe en revue quelques-uns des travaux concernant la perméabilité de la cellule vivante. Il nous suffira de citer les têtes de chapitres pour montrer la complexité des problèmes abordés dans ce travail, et tout leur intérêt :

I. — Généralités sur le problème de la perméabilité de la membrane des cellules et des plastides.

II. — Variations de volume des corps microbiens, variation de fixation d'un colorant en fonction du sulfocyanure de potassium et des ions H.

III. — Influence de la composition de la solution tampon.

IV. — Influence de la concentration en ions OH⁻ sur l'opacité de quelques suspensions microbiennes.

V. — Influence des électrolytes sur les variations de volume des corps microbiens et sur les variations de fixation d'un colorant par les mêmes éléments en fonction du sulfocyanure de potassium.

VI. — Influence de la tension superficielle sur la vie de quelques bactéries.

VII. — Relation entre la tension superficielle et le volume des corps microbiens, entre la tension superficielle et la fixation d'un colorant par les mêmes éléments en fonction des ions H⁺ et du sulfocyanure de potassium.

J. RÉGNIER.

RAVINA (A.). **L'année thérapeutique. Médicaments et procédés nouveaux.** Un vol., 492 pages. Prix 18 fr., Masson édit., Paris 1934.

— C'est la huitième année que le Dr A. RAVINA apporte au public médical et pharmaceutique un résumé de tous les faits nouveaux d'ordre thérapeutique publiés en France ou à l'étranger. Cet ouvrage fait connaître les techniques nouvelles d'application immédiate et facile; d'autre part, il indique les orientations actuelles de certaines méthodes thérapeutiques. Au nombre des chapitres les plus intéressants on peut citer le traitement de l'anémie par les levures autolysées, celui des brûlures par l'acide tannique, celui du cancer par la chlorophylle, de la fièvre typhoïde par les arsénobenzols, les intoxications par les barbituriques, par le cyanure de potassium, l'anesthésie générale et rachidienne, la photographie infra-rouge en dermatologie, l'emploi de l'acétylcholine, du calcium, du dinitrophénol, du venin de serpent, etc. La table alphabétique des matières donne pour chaque produit, chaque méthode, les indications et les résultats obtenus. Il est certain que tous nos confrères tireront le plus grand profit de la lecture de cet opuscule présenté avec la plus grande clarté.

R. S.

PRIVAULT (Marc). **Les rayons X au laboratoire, à l'hôpital, à l'usine. Actualités scientifiques et industrielles.** 1 vol., 204 p., 421 fig. : Prix, 25 francs. — La collection des *Actualités scientifiques et industrielles*, éditée par la librairie BAILLIÈRE, vient de s'enrichir d'un petit ouvrage sur les rayons X, qui doit intéresser tous ceux qui, dans les laboratoires, dans les usines, peuvent avoir recours aux méthodes modernes d'investigation que permettent ces rayonnements.

Après avoir rappelé la nature des ondes électromagnétiques et résumé les notions essentielles qui s'y rapportent, l'auteur consacre un court chapitre à la notion d'atomes avant d'exposer les généralités sur les rayons X. Il présente les différents procédés de production de ces rayons, les procédés de détection, les rapports entre les rayons X et la lumière, leur diffraction par les cristaux.

Les chapitres suivants sont consacrés à l'étude des spectres et aux conséquences de cette étude sur la connaissance des atomes. L'absorption des rayons X par la matière, un résumé de la cristallographie et de la structure cristalline ont conduit à l'étude de la spectrographie par les rayons X qui a permis d'apporter dans ce domaine des connaissances aujourd'hui très précises.

Quelques pages sont ainsi consacrées aux différents types de rayons X, à la technique des hautes tensions et à celle du vide. Le domaine purement physique étant précisé, l'auteur envisage les applications des rayons X à l'hôpital. La radiographie, la radioscopie sont l'objet de descriptions très détaillées, ainsi que les artifices utilisables pour augmenter la visibilité.

Quelques chapitres sont consacrés à l'étude radiologique du système osseux, des poumons, au diagnostic de la tuberculose pulmonaire, à l'étude radiologique du cœur et de l'aorte, à celle de l'appareil digestif.

Ensuite est envisagé le grand problème de la radiothérapie, par exemple le traitement radiologique du cancer. La mesure de rayonnement en radiothérapie, les procédés de protection contre les rayons X sont ensuite examinés pour compléter la documentation sur les meilleures conditions opératoires. Cette deuxième partie très importante se termine par quelques pages consacrées à la description sommaire des postes radiologiques modernes.

Une troisième partie est consacrée aux applications des rayons X dans l'industrie, à la radiographie industrielle, à l'emploi des rayons X comme procédé d'analyse chimique, à l'étude des propriétés cristallines des métaux et de leurs alliages, à celle des lubrifiants.

Enfin, sont mentionnées quelques applications de nature un peu particulière des rayons X, par exemple pour l'étude de la cellulose et des soies artificielles, pour celle des caoutchoucs, des gommes et résines.

Cette brève énumération des principales têtes de chapitres de l'ouvrage de M. PRIVAUT en fait ressortir l'importance et la valeur. Ce livre intéresse non seulement les étudiants qui peuvent avoir à se documenter d'une façon précise sur une question de physique très complexe, mais également tous les praticiens qui ne peuvent rester indifférents devant l'importance d'une question dont les applications se sont montrées si fécondes dans ces dernières années et qui a permis de résoudre des problèmes jugés jusqu'alors absolument impenétrables.

A. DAMIENS.

CORNUBERT (R.). **Le camphre et ses dérivés**. Un vol., 424 p. MASSON, édit., Paris. — M. CORNUBERT, professeur à la Faculté des Sciences de Nancy, vient de publier, sur le camphre et ses dérivés, l'ouvrage dont le professeur HALLER avait souhaité, dès 1913, la réalisation. Il s'agit là d'une importante monographie qui représente, à l'heure actuelle, ce que nous connaissons de plus complet sur la question. Le lecteur, même s'il n'est pas familier des problèmes complexes soulevés à propos du camphre, n'en appréciera pas moins avec un certain émerveillement de l'esprit la distance qui sépare les conceptions modernes de DELÉPINE sur la structure spatiale de cette cétone saturée bicyclique, de formule brute $C^{10}H^{16}O$, des premières notions données par LÉMEYER dans son *Traité de Chimie* en 1675 : « Le camphre est composé d'un soufre et d'un sel si volatil qu'à peine peut-on le garder quelque temps; il diminue toujours, si bien enfermé qu'il soit... »

Ce soufre et ce sel sont aujourd'hui les ancêtres d'une belle famille nombreuse dont l'état civil et l'état signalétique des services n'exigent pas moins de 424 pages.

Sous le titre I^{er} (190 pages), M. CORNUBERT expose la genèse et les propriétés des « camphres et dérivés directs de substitution ». Les propriétés chimiques en particulier sont classées en propriétés carbonyliques (énolisation bornéols et isobornéols, action des magnésiens, dérivés solides de caractérisation, etc.) et en réflexes cétoniques. Cette expression nous semble pittoresque; on dirait que M. CORNUBERT va ausculter les uns après les autres tous les membres de la famille pour mettre le doigt sur quelque tare héréditaire.

taire ou bien, au contraire, pour nous expliquer la survivance de quelque qualité dont l'ancêtre pourrait s'enorgueillir. En fait, l'existence d'un certain carbonyle sur le squelette fondamental de la molécule de camphre se fait sentir en maintes circonstances au voisinage de ce point sensible (camphre sodé, acides camphosulfoniques, halogéno-, nitro-, alcoylidène-, arylidène-, alcoyl- et aryl-camphres, imino-, amino-, diazo-, oxy- et cyano-camphres, etc.).

Le titre II : « Produits de dégradation du camphre (90 pages) est relatif aux acides camphoriques et isocamphoriques, ainsi qu'aux acides camphoronique et isocamphoronique et à leurs dérivés. Ces derniers sont ainsi classés : dérivés des fonctions acides, dérivés possédant encore les deux groupes carboxyles, ou seulement le groupe carboxyle ortho, ou seulement le groupe carboxyle allo de l'acide camphorique.

Les acides divers dérivant du camphre (homocamphorique, campholéniques, campholiques) sont l'objet du titre III (30 p.) et la stéréochimie, cette ostéologie comparative des molécules chimiques, le titre IV (7 p.).

Le reste de l'ouvrage comprend : ... nous allons dire la classique introduction... une introduction historique où les formules successives du camphre sont présentées chacune comme l'aboutissant de longues séries d'efforts au laboratoire, — puis un appendice groupant les amis de la famille et les parents par alliance (épicamphre, apocamphre, norcamphre, thiocamphre), — un index bibliographique où les références, au lieu d'être énoncées bonassement, à la queue leu-leu... sont divisées en séries (de A jusqu'à U) correspondant à autant de périodiques ou d'ensembles de périodiques, — un tableau récapitulatif des transpositions, et, finalement, un index alphabétique (13 pages) et une table des matières.

Les vœux du professeur HALLER sont exaucés. Nous dirons même qu'ils sont dépassés car nous croyons savoir que cette excellente monographie entrera dans le *Traité de Chimie organique* en cours de rédaction sous la direction du professeur GUGNARD. Le camphre et ses dérivés de M. CORNUBERT est d'un excellent augure pour cette grande œuvre française impatiemment attendue.

R. DOLIQUE.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique. — Toxicologie.

Dosage de la potasse à l'état de perchlorate. LENGLEN (M.) et MILHET. *Annales des falsif.*, 26, nos 297-298, p. 469. — Le dosage du potassium à l'état de perchlorate donne, dans les engrais, et en général dans les substances contenant une proportion notable de sodium, des résultats assez peu concordants. Cela est dû à ce que les lavages à l'alcool prescrits par la méthode officielle sont insuffisants pour enlever tout le perchlorate de sodium. L'auteur préconise un lavage par 10 cm³ d'alcool, suivi de 12 lavages par 5 cm³. Il n'a pas constaté d'entraînement notable de potassium; cependant, il est préférable d'employer une solution alcoolique saturée de perchlorate de potassium.

A. L.

Recherches de chimie analytique et de microchimie sur les sulfonalides. DENIGÈS (G.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, 71, n° 1

p. 5-15. — La réaction la plus spécifique de ce groupe de trois produits (sulfonal, trional et tétronal), consiste en réduction en mercaptols, puis hydratation qui donne des mercaptans. Ces derniers ont une odeur alliée très pénétrante, plusieurs milliers de fois plus prononcée que celle de l'hydrogène sulfuré. La réduction se fait à l'aide du cyanure de potassium ou mieux du ferrocyanure. Les caractères différentiels des trois sulfonalides se trouvent dans la diversité d'aspect microscopique que présentent les cristaux qu'abandonnent leurs solutions évaporées; les solvants peuvent être l'alcool, l'éther ou l'acide sulfurique. R. R.

Précipitation du cuivre sous forme de mercurisulfocyanate. Application à son dosage colorimétrique. GOLSE (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 1, p. 16 à 24. — Les sels mercuriques, en présence d'un excès de sulfocyanate alcalin et en présence de zinc, donnent avec les sels de cuivre des précipités prismatiques verts. L'intensité de la teinte du précipité est mesurée par comparaison avec des étalons. La méthode permet de déceler des doses de cuivre comprises entre 1 et 20 millièmes de milligramme. R. R.

Dosage du cuivre dans les vins. GOLSE (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 1, p. 24-30. — Formation d'un sulfocyanate complexe de cuivre et de pyridine. On peut opérer par volumétrie ou par colorimétrie; dans ce dernier cas, il suffit de 50 cm³ de vin. R. R.

Recherche et dosage du cuivre dans les eaux douces. Etude de leur action sur les canalisations en cuivre. GOLSE (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 1, p. 30 à 41. — Les eaux (100 litres) sont concentrées par ébullition dans des ballons en Pyrex, le cuivre est séparé par le thiosulfate de sodium en présence de sublimé. Aucune eau n'est exempte de cuivre. Les concentrations, de l'ordre du millième de milligramme par litre, ne dépassent le centième que dans les eaux ayant rencontré des affleurements cuprifères. R. R.

Contribution à l'étude toxicologique du phosphore de zinc. CAZAUX (M^{me} M.-M.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 1, p. 42-50. — Caractérisation par le papier réactif à base d'iodo-mercure de potassium de DENIGÈS en présence ou non d'arsenic et dans le cas d'un empoisonnement. R. R.

Distinction de l'antimoine trivalent et pentavalent par formation d'iodostibinate d'antipyrine. DUQUÉNOIS (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 4, p. 339. — Le réactif de CAHLE et VIEL (solution d'antipyrine et d'iodure de potassium) donne avec l'ion antimonieux un précipité jaune d'or et avec l'ion antimonique un précipité rouge brique. Ce dernier ne peut pas être confondu avec un iodobismuthate, car, traité par le sulfure de sodium en milieu sulfurique, il ne donne aucun précipité de sulfure métallique. P. C.

Le trichlorure d'antimoine, nouveau réactif de la double liaison. SABETAY (S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 9, p. 557. — Le trichlorure d'antimoine, employé en solution chloroformique, donne avec les corps à double liaison une coloration jaune, brune, rouge, le plus souvent accompagnée d'un précipité rose, jaune, brun; parfois la solution se colore en vert bleu. La réaction n'est pas absolument générale. P. C.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Action de la mélitine administrée par voie buccale sur la fièvre ondulante. HABABOU-SALA (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 53. — Sur 15 malades atteints de fièvre ondulante, l'auteur a obtenu 12 guérisons à la suite d'ingestions quotidiennes de 1/2 ou 1 cm³ de mélitine ou d'abortine. Le traitement dure, en général, de huit à dix jours. R. D.

Examen bactériologique des beurres. DIÉVERT (F.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 969. — Certains beurres ont une richesse excessive en colibacilles; de plus, divers échantillons renferment des bacilles typhiques ou du para B. D'une manière générale un beurre renferme d'autant moins de germes suspects qu'il est plus acide. R. D.

Les origines de la sérothérapie. Son passé, son présent, son avenir. RICHET (Ch.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1164. R. D.

La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG dans les familles de médecins. CALMETTE (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1235. — Les conclusions de cette enquête confirment la parfaite innocuité du BCG, la diminution importante de la mortalité générale des enfants vaccinés et la suppression presque totale de la mortalité tuberculeuse dès la première année de la vie. R. D.

Sur la présence du virus tuberculeux dans le mæconium. BRINDEAU, CARTIER (P.) et POGGIN. *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1686. R. D.

Sur quelques cas d'oxalémie. KROCI (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1083. R. D.

Les oscillations du métabolisme basal pendant le cycle menstruel. BONORINO UBAONDO (CARLOS). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1150. R. D.

Pouvoir bactéricide des urines des tuberculeux pour le bacille de Koch. Influence des sels d'or. COURMONI (P.), GARDÈRE (H.) et PICHAT (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1114. R. D.

L'anaphylaxie congénitale et ses conditions. NALLAN-LARRIER (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 57. — L'anaphylaxie congénitale peut réellement s'observer et la sensibilisation que le sujet possède dès sa naissance peut se maintenir pendant de nombreux mois et sans doute pendant de nombreuses années. R. D.

Sur un signe nouveau de la mort réelle : l'épreuve diathermique. BORDIER (H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 966. — Le signe proposé est basé sur ce fait que sur le vivant un courant de diathermie appliqué sur une partie du corps, par exemple sur l'abdomen et la région lombaire, fait monter en quinze ou vingt minutes la température du sujet prise en un point situé loin des électrodes, sous l'aisselle ou dans la bouche; cette élévation atteint facilement 1°5 après vingt minutes ou une demi-heure, avec une intensité de 1.500 à 2.000 milliampères. R. D.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Problème de l'antisepsie intestinale. Observations expérimentales sur les souris. GRAHAM (J. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, 46, p. 273-283. — Difficulté d'influencer à un degré appréciable la flore intestinale des souris même à l'aide d'antiseptiques puissants administrés *per os* à des doses approchant la dose tolérée limite ou à des doses nettement toxiques déterminant une perte marquée de poids de l'animal. Dans aucun cas apparence de stérilisation des fèces, bien que parfois avec la préparation argentique de LUMIÈRE on obtienne une diminution du nombre des coli. L'hexylrésorcinol par voie buccale augmente le nombre des bacilles faisant fermenter le lactose (principalement *B. aerogenes*) dans le contenu cœcal. P. B.

Pharmacologie comparée de quelques produits de condensation des phénols avec les aldéhydes aliphatiques. Etude des relations chimiopharmacodynamiques. MACHT (D. I.) et HARDEN (W. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 47, p. 377-390. — Etude de trois séries de produits de condensation, du phénol, de l'ortho-crésol et de la résorcine avec les sept premières aldéhydes de la série aliphatique. Fixation de l'activité pharmacologique relative et de la toxicité de ces corps pour le poisson rouge, *Carassius auratus*, pour les graines de *Lupinus albus*, pour le staphylocoque doré et pour la circulation, la respiration et la fonction rénale des chats et des lapins. Certains de ces corps sont nettement germicides pour les cultures bactériennes *in vitro*, mais ils ne rendent pas l'urine antiseptique quand ils sont administrés au lapin par voie stomacale, excepté aux doses massives qui sont toxiques pour l'animal. L'ordre de toxicité ou d'activité pour une série donnée de composés est constante pour chaque espèce de réaction pharmacologique, mais l'ordre n'est pas le même pour les différentes sortes de tests pharmacologiques et la toxicité relative d'un groupe n'est pas parallèle à celle d'une autre série de produits de condensation, même avec des méthodes d'essai semblables. Les résultats obtenus démontrent la futilité des généralisations chimiopharmacologiques théoriques non basées sur des preuves expérimentales. P. B.

Toxicologie de l'orthotricrésylphosphate. GROSS (E.) et GROSSE (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 168, p. 473-514. — Le *p* et le *m*-tricrosylphosphate ne sont pas absorbés ou seulement très lentement par les muqueuses, le péritoine et la peau et sont pratiquement non toxiques. Après injection sous-cutanée, ces deux corps sont excrétés pendant des semaines par l'urine en nature. Après injection intraveineuse de ces corps, excrétion relativement rapide sans aucune manifestation toxique. Par contre, l'orthotricrésol phosphate est bien absorbé par les muqueuses, le péritoine et la peau normale et est très toxique : diarrhée, hémorragies intestinales parfois, paralysies caractéristiques, asthénie rapide, glycosurie fréquente et irritation rénale. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| Pages. | Pages. |
|--|---|
| Mémoires originaux : | L. DELSANT. Solutions mercurielles injectables. 344 |
| JEAN RÉGNIER et ROBERT DAVID. Sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne | J. MAHEU et J. CHARTIER. Pharmacographie des digitales (suite et fin). 347 |
| 321 | Notice biographique : |
| PAUL CHARPENTIER. Sur le système butyl-éthyl-malonylurée (sonéryl) et diméthylamino-phényl-diméthyl-pyrazolone (pyramidon) | MARC CHANBON. Le professeur PAUL CAZENÈVE (1832-1934) |
| 328 | 337 |
| FERNAND GIRAULT. Sur le dosage de l'acide lactique | Bibliographie analytique : |
| 331 | 1 ^o Livres nouveaux |
| A. et R. SARTORY, J. MEYER et M. MEYER. Contribution à l'étude de la thérapeutique des mycoses. | 2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes. |
| 338 | 367 |
| | 373 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾Sur le maintien de l'activité physiologique
des solutions de chlorhydrate de cocaïne.INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN IONS H ET DU CHOIX
DES SELS TAMPONS UTILISÉS

Des essais antérieurs [4] nous ont montré que les solutions de chlorhydrate de cocaïne, de pH égal ou supérieur à 4,0, effectuées en milieux tamponnés à base de carbonate ou de phosphates de sodium, perdent, entièrement ou en grande partie, leur activité physiologique, sous l'influence du chauffage à l'autoclave. Des expériences complémentaires, faites avec des milieux très faiblement tamponnés, renfermant du carbonate de calcium ou du carbonate de magnésium, nous ont permis de faire les constatations suivantes : a) les solutions de chlorhydrate de cocaïne tendent, sous l'influence du chauffage, à s'équilibrer vers une réaction acide assez nettement déterminée (au voisinage de pH 4,0) ; b) la baisse du pouvoir anesthésique, résultant de la stérili-

1. Reproduction interdite sans indication de source.

sation, est d'autant plus importante que le milieu s'oppose davantage à cette modification de la réaction initiale. Ces résultats nous ont donc conduits à n'utiliser, pour de nouveaux essais, que des solutions de chlorhydrate de cocaïne légèrement acides, ou pouvant atteindre facilement, sous l'action du chauffage, un pH voisin de 4.

Cependant, l'auteur allemand A. RIPPEL [5], recherchant, comme nous, l'influence de la réaction sur la stabilité des solutions de chlorhydrate de cocaïne, était arrivé à des résultats moins limitatifs que les nôtres. RIPPEL préparait des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, par dissolution de ce sel dans des liquides de pH différents : mélanges en proportions convenables de solutions M/15 de phosphate monosodique et de phosphate disodique, mélange d'une solution d'acétate de sodium N/10 et d'acide acétique N/10, simples solutions N/10 d'acide acétique ou d'acide chlorhydrique.

Les préparations ainsi obtenues étaient, soit portées à 100° pendant une heure et essayées aussitôt après ce chauffage, soit essayées après deux mois de conservation à la température du laboratoire, sans chauffage préalable. Pour évaluer l'activité de ces préparations, l'auteur utilisait une méthode physiologique reposant sur la toxicité des solutions de chlorhydrate de cocaïne sur le cœur de la grenouille (troubles dans la forme et dans le rythme des contractions cardiaques).

RIPPEL était arrivé ainsi aux conclusions suivantes : d'une part, la cocaïne résiste à un chauffage d'une heure à 100° quand le pH de la solution est compris entre 1 et 5,8; d'autre part les solutions de chlorhydrate de cocaïne neutres ou faiblement alcalines perdent rapidement leur activité, pendant leur conservation à la température du laboratoire, tandis qu'une faible acidité empêche cette décomposition.

Nous avons repris les expériences de RIPPEL en substituant à la méthode d'essai physiologique, utilisée par cet auteur, la technique que nous employons habituellement (mesure de l'anesthésie produite sur la cornée du lapin (J. RÉGNIER [2])). Nous substituons ainsi à une mesure de toxicité (phénomène accessoire) l'évaluation de l'activité thérapeutique (phénomène essentiel). Pour ces recherches, nous avons procédé de la façon suivante :

Des solutions à 1 % de chlorhydrate de cocaïne, préparées par dissolution de ce sel dans les mélanges indiqués par RIPPEL, ont été réparties dans des ampoules en verre blanc, préalablement lavées à l'eau distillée et séchées. Ces ampoules ont été ensuite stérilisées pendant une heure à l'eau bouillante, puis conservées, à l'obscurité, à la température du laboratoire. Elles ont été examinées soit dans les quelques jours qui suivent la stérilisation, soit après des périodes différemment longues de conservation. Nous examinerons successivement les deux séries de résultats.

1. — INFLUENCE DE LA STÉRILISATION A 100°
SUR L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE (CORNÉE DU LAPIN)
DES SOLUTIONS DE CHLORHYDRATE DE COCAÏNE PRÉPARÉES
D'APRÈS LES INDICATIONS DE RIPPEL.

Nous indiquons dans le tableau suivant les résultats obtenus en examinant les ampoules récemment stérilisées : pH des solutions avant et après stérilisation (méthode colorimétrique de CLARK et LUBS [1]); déviation polarimétrique avant et après stérilisation; pouvoir anesthésique des solutions, avant et après stérilisation; pourcentage des variations d'activité. Rappelons que nous entendons par pouvoir anesthésique des préparations étudiées le titre de la solution de chlorhydrate de cocaïne, dans l'eau distillée, préparée extemporanément, non chauffée, dont l'activité physiologique est équivalente à celle de la solution expérimentée.

Nous donnons à côté de nos résultats ceux trouvés par RIPPEL.

L'examen du tableau précédent nous conduit aux remarques suivantes:

1° *pH* : Les valeurs que nous avons trouvées, pour les solutions non chauffées, ne s'éloignent pas sensiblement de celles indiquées par RIPPEL. Mais, phénomène non signalé par cet auteur, nous constatons que les solutions phosphatées s'acidifient sous l'influence de la chaleur. Rappelons que nous avons déjà signalé [4] ce fait, et que nous en avons tiré, en le confrontant avec le maintien plus ou moins grand du pouvoir anesthésique, des conclusions intéressantes.

Les pH des solutions tamponnées par acide acétique, et par acide acétique-acétate de soude, ne varient pas sensiblement après stérilisation.

2° *Déviation polarimétrique* : Les déviations polarimétriques des solutions phosphatées (tube de 2 dm.) diminuent, sous l'influence de la chaleur, d'une façon d'autant plus grande que les solutions sont plus alcalines. Les différences constatées pour les deux autres solutions, avant et après chauffage, sont de l'ordre des erreurs d'expérience.

3° *Pouvoir anesthésique* : a) Si nous comparons entre eux les pouvoirs anesthésiques des diverses solutions, avant la stérilisation, nous retrouvons deux constatations que nous avons faites, à maintes reprises : les solutions de pH de plus en plus alcalins montrent une activité de plus en plus grande; la solution de pH nettement acide (acide acétique) présente une activité diminuée. Cette dernière solution est en outre nettement irritante pour les yeux de certains lapins. De ce fait, nous n'avons pas jugé utile d'essayer la solution préparée dans l'acide chlorhydrique N° 10. Signalons, à ce propos, que les yeux de nos animaux nous paraissent être bien plus sensibles aux variations de réaction, que l'organe (cœur isolé) sur lequel travaillait RIPPEL.

Remarquons enfin, fait intéressant, que la solution de chlorhydrate

de cocaïne à 1 % préparée avec le mélange tampon acide acétique-acétate de soude présente une activité anesthésique nettement accrue.

b) Si nous comparons, maintenant, les pouvoirs anesthésiques de chaque solution, avant et après chauffage, nous remarquons que nos résultats diffèrent considérablement de ceux obtenus par RIPPEL. Alors que cet auteur constatait pour les solutions phosphatées une conservation du pouvoir anesthésique nette, et progressivement croissante avec l'acidification (conservation allant de 10 à 15 % pour la solution de pH 7,8, à 100 % pour celle de pH 5,8), nous trouvons, de notre côté, des résultats beaucoup moins favorables. Ainsi, la solution de pH 5,8 ne présente, dans nos expériences, après chauffage, que 20 % (pas même) de son activité primordiale.

En somme, pour nous, toutes les solutions phosphatées sont inutilisables. Nous retrouvons ainsi des faits que nous avons déjà signalés [4], dans des conditions un peu différentes (solutions tamponnées plus concentrées, chauffage à l'autoclave).

En ce qui concerne la solution préparée dans l'acide acétique N/10 (pH 2,9), nous trouvons, après chauffage, une diminution assez nette de l'activité physiologique (13 %), alors que l'auteur allemand signale une conservation parfaite.

Mais c'est pour le mélange acide acétique-acétate de soude, de pH 4,2, que nous trouvons les résultats les plus remarquables : alors que RIPPEL se borne à signaler une entière conservation du pouvoir anesthésique, après chauffage, nous constatons, de notre côté, après chauffage, une plus-value anesthésique tout à fait nette, plus de 200 %, par rapport à l'activité anesthésique initiale. Nous trouvons qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, effectuée dans la solution tamponnée en question, possède, avant chauffage, le même pouvoir anesthésique qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1,5 %, faite extemporanément dans l'eau distillée, non chauffée, alors que cette même solution tamponnée possède, après chauffage, un pouvoir anesthésique correspondant à celui d'une solution de chlorhydrate de cocaïne, fraîche, à plus de 3 %.

Rapprochons maintenant de ce fait les résultats obtenus, avec des solutions phosphatées, aussi bien dans les recherches présentes que dans les précédentes [4]. Examinons en particulier les résultats précédemment trouvés avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % effectuée dans une solution de phosphate monosodique de pH 4,0. Nous constatons que cette dernière solution, après chauffage, a perdu une grande partie de son activité, alors que la solution effectuée dans le mélange acétate de soude-acide acétique prend, après chauffage, une nette plus-value anesthésique. Nous ne pouvons pas, cependant, expliquer ceci par des variations du pH. Les concentrations en ions H étant sensiblement voisines, pour l'une et l'autre solution, avant et après chauffage.

La constatation ainsi faite est précieuse à un double titre. Elle montre d'abord que, dans certains cas, la chaleur peut, en accélérant les réactions chimiques, exercer une action qui se trouve, en fin de compte, plus favorable que nuisible; elle montre ensuite que, dans les phénomènes que nous étudions, la concentration en ions H n'est pas seule en cause, et qu'il faut tenir compte des *anions* des sels que nous ajoutons à la solution de chlorhydrate de cocaïne.

II. — INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT
SUR L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE CORNÉE DU LAPIN
DES SOLUTIONS DE CHLORHYDRATE DE COCAÏNE PRÉPARÉES
D'APRÈS LES INDICATIONS DE RIPPEL.

Nous n'avons titré, après des durées variables de conservation, que les deux solutions qui, après chauffage, conservent encore un pouvoir anesthésique important. Les résultats trouvés sont groupés dans le tableau suivant :

| CHLORHYDRATE de cocaïne à 1 % | STÉRILISATION et vieillissement | pH | réaction polarimétrique (α_D^{20}) | POUVOIR anesthésique pour 100 |
|---|------------------------------------|-----|---|-------------------------------------|
| Acide acétique N/10. | Solution fraîche non chauffée. | 2,9 | — 1°25' | 0,81 |
| | Solution chauffée : | | | |
| | Agée de 24 heures. | 2,9 | — 1°22' | 0,73, anest. retardée. |
| | Agée de 81 jours. | 2,9 | — 1°22' | 0,50, anest. retardée. |
| Acide acétique N/10 : 6 parties. + acétate de soude N/10 : 4 parties. | Solution fraîche non chauffée. | 4,2 | — 1°20' | 1,5 |
| | Solution chauffée : | | | |
| | Agée de 3 jours. | 4,1 | — 1°22' | 3,12 |
| | Agée de 72 jours. | 4,1 | — 1°22' | 2,52 |
| | Agée de 6 mois 1/2. | 4,0 | — 1°22' | 2,40 |

a) La solution de chlorhydrate de cocaïne dans l'acide acétique N 10 ne semble pas devoir être retenue. Son pouvoir anesthésique, relativement faible pour la solution fraîche, diminue trop rapidement, après stérilisation, sous l'influence du vieillissement. De plus cette solution, placée sur les yeux du lapin, est douloureuse : l'animal ferme l'œil et rabat la membrane clignotante, l'œil rougit. L'absorption est toujours mauvaise. Enfin, avec les solutions stériles et surtout avec la solution la plus ancienne, l'anesthésie est franchement retardée et la surface de la cornée est irrégulièrement anesthésiée. Nous devons cependant noter que, malgré sa réaction acide, son action irritante et sa mauvaise

absorption, cette solution a toujours produit l'anesthésie. Nous n'avons pas constaté de « ratés ».

b) La solution de chlorhydrate de cocaïne, à 1 % de pH 4,2, effectuée en présence d'acide acétique et d'acétate de sodium, donne au contraire de très bons résultats, puisque, six mois et demi après sa préparation, elle est encore aussi active qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 2,40 %. Rappelons que RIPPEL avait trouvé que le pouvoir anesthésique de cette solution, non chauffée, ne variait pas, malgré une conservation de deux mois, sans entrevoir, cependant, la supériorité de cette solution sur la solution simple de chlorhydrate de cocaïne dans l'eau.

CONCLUSIONS

Les essais que nous venons d'exposer confirment et précisent nos recherches antérieures.

Les solutions de chlorhydrate de cocaïne ne résistent au chauffage et au vieillissement que lorsque leur pH initial est compris entre des limites assez étroites, voisines de 4, ou lorsque cette concentration en ions H est atteinte facilement pendant la stérilisation. La zone de conservation indiquée par RIPPEL (pH 1 à 5,8) nous paraît donc être trop étendue.

Ces recherches nous ont en outre donné l'occasion de faire une constatation nouvelle, très importante à notre avis. Elle découle de la comparaison suivante :

Une solution de chlorhydrate de cocaïne de pH 4, effectuée en présence de phosphate monosodique [4], perd, sous l'influence du chauffage, la presque totalité de son pouvoir anesthésique. Une solution de chlorhydrate de cocaïne de pH 4,2, effectuée en présence d'acide acétique et d'acétate de soude, déjà plus active que la solution de même titre de chlorhydrate de cocaïne en eau distillée, devient encore plus active après chauffage. Comme les pH de ces deux solutions tamponnées, après chauffage, ne présentent pas de différence importante, nous sommes amenés à conclure de ce rapprochement que la concentration en ions H réalisée par le mélange tampon n'a pas seule de l'importance, et qu'il faut également tenir compte, dans une large mesure, de l'anion des sels utilisés.

Nous exposerons, dans une prochaine note, les essais que cette remarque nous a suggérés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CLARK (W. H.). *The determination of hydrogen ions*, 1 vol, WILLIAMS and WILKINS Co, Baltimore, 1920.
- [2] RENNIER (J.). Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses (cornée, muqueuse linguale) par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, p. 580 et 646.

- [3] RÉGNIER (J.). Influence de la concentration des ions hydrogène des solutions de chlorhydrate de cocaïne sur l'anesthésie de la cornée. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, p. 513.
- [4] RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). Influence de la concentration en ions H et du pouvoir tampon de solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, p. 650.
- [5] RIPPEL (A.). Ueber den Einfluss der Reaktion auf die Haltbarkeit von Cocainlösungen. *Arch. d. Pharm.*, 1920, **258**, p. 287.

(Laboratoires des Pharmacies des Hôpitaux Ambroise-Paré et Bichat.)

JEAN RÉGNIER.

ROBERT DAVID.

Sur le système butyl-éthyl-malonylurée (sonéryl) et diméthyl-amino-phényl-diméthyl-pyrazolone (pyramidon).

On a décrit de nombreuses combinaisons des acides barbituriques avec le pyramidon ou l'antipyrine. Beaucoup ont même fait l'objet de brevets. En particulier, le système : diéthylmalonylurée $C^4H^8O^2N^2$ (véronal) et diméthyl-amino-phényl-diméthyl-pyrazolone $C^{10}H^{10}ON^2$ (pyramidon) qui est censé faire partie intégrante du véramon, a été largement étudié⁽¹⁾. Il existe dans ce cas une combinaison, mais la courbe des points de fusion doit être interprétée, ce qu'ont fait en particulier RHEINOLDT et KIRCHSEIN. Ces auteurs concluent qu'il y a une combinaison équimoléculaire. Voici, par exemple, la courbe de PFEIFFER (fig. 1).

Avec le système butyl-éthyl-malonylurée $C^{10}H^{16}O^2N^2$ (sonéryl) et diméthyl-amino-phényl-diméthyl-pyrazolone $C^{10}H^{10}ON^2$ (pyramidon), nous avons obtenu, sans conteste, une combinaison équimoléculaire bien caractérisée, tant par la façon dont on peut la préparer que par la courbe de fusion.

Préparation. — On peut la réaliser à partir des corps complètement dissous, en milieu benzénique, étheré ou hydroalcoolique. Par exemple, on chauffe les quantités suivantes jusqu'à dissolution complète, puis on laisse refroidir. Il se sépare de belles aiguilles incolores, au sein d'un liquide jaune :

| | |
|---------------------------------------|------|
| I. Pyramidon, en gr. | 23.1 |
| Sonéryl, en gr. | 21.2 |
| Benzine cristallisée, en gr. | 40 |
| Rendement, en gr. | 32 |
| II. Pyramidon, en gr. | 23.1 |
| Sonéryl, en gr. | 21.2 |
| Alcool à 35°, en cent. cubes. | 130 |
| Rendement, en gr. | 36 |

1. PFEIFFER. *Zeit. f. Physiol. Chem.* 1923, **146**, p. 98. — II. RHEINOLDT et M. KIRCHSEIN. *Arch. der Pharm.*, 1925, **263**, p. 513. Dans ce dernier travail se trouve une bibliographie très étendue à laquelle nous renvoyons.

Ces deux produits fondent à 110-111°, alors que le sonéryl fond à 123° et le pyramidon, à 108°. Les eaux-mères, évaporées partiellement, redonnent la même combinaison.

On a vérifié la composition du produit par des dosages acidimétriques appropriés. Le sonéryl est monoacide et le pyramidon neutre à la thymol-phtaléine; le pyramidon, au contraire, est monobasique et le sonéryl, neutre, vis-à-vis de l'hélianthine. On dissout 1 gr. de combinaison dans une dizaine de centimètres cubes d'alcool neutre à 96°, on ajoute de la thymol-phthaléine

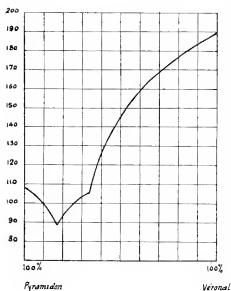


FIG. 1.

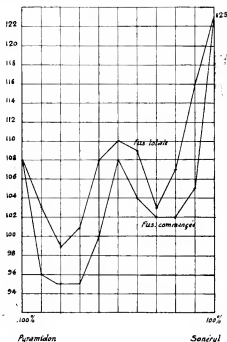


FIG. 2.

et de la soude N/10 jusqu'à virage au bleu foncé. Le sonéryl égale $n \text{ cm}^3 \times 0,0212$. Pour le dosage du pyramidon, on dissout 1 gr. dans 10 cm^3 d'alcool à 50 % et on titre à l'acide chlorhydrique N/10 en présence d'hélianthine jusqu'à virage au rouge franc. Le pyramidon égale $n \text{ cm}^3 \times 0,0231$.

On a trouvé :

| | | THÉORIE |
|---|--------|---------|
| I. Pyramidon, 22 cm^3 5, soit | 51,9 " | 52,3 |
| Sonéryl, 22 cm^3 7, soit. | 48,1 — | 47,7 |
| II. Pyramidon, 22 cm^3 5, soit | 51,9 — | |
| Sonéryl, 22 cm^3 5, soit. | 51,9 — | |

Avec l'éther, il faut 400 à 500 cm³ de solvant pour les doses ci-dessus. En évaporant presque à sec, on obtient un produit moins beau, jaunâtre, fusible à 108°. On retrouve ce même point de fusion en fondant ensemble au bain d'huile les constituants secs. Dans ce cas, la masse devient jaune. C'est un fait déjà signalé pour les combinaisons du pyramidon avec les barbituriques, qui doit être imputé à l'altération du pyramidon; on l'a même mis en avant comme signe d'une combinaison (*), tandis qu'il doit être imputable à une légère altération du pyramidon.

On peut enfin opérer en présence d'eau, en chauffant, par exemple, pendant quelques minutes, les proportions précédentes avec 200 gr. d'eau en agitant. Il se forme une huile jaune clair qui se prend en masse après refroidissement. Elle pèse 42 gr., fond à 110-111° et contient environ 52 % de pyramidon. Malgré sa solubilité plus grande, le pyramidon s'est bien combiné au sonéryl.

On peut faire recristalliser la combinaison sonéryl-pyramidon dans le benzène. En partant de produits jaunes, il se dépose par refroidissement des cristaux incolores, dans une eau-mère jaune, ayant toujours la composition équimoléculaire.

Courbe de fusion. — Pour prouver définitivement l'existence de la combinaison à molécules égales, on a pris les points de fusion commençante et totale des diverses compositions allant de 0 à 100 molécules de sonéryl pour 100 à 0 de pyramidon, échelonnées de dixième en dixième de molécule. On dissolvait la prise dans le benzène à chaud, évaporait à l'air libre et pulvérisait le résidu. On a eu les valeurs suivantes :

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Proport. mol. de sonéryl, %. | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| Fusion commençante, aux degrés. | 108 | 96 | 95 | 95 | 100 | 108 | 104 | 102 | 102 | 105 | 123 |
| Fusion totale, aux degrés . . | 108 | 103 | 99 | 101 | 108 | 110 | 109 | 103 | 107 | 116 | 123 |

La courbe a l'aspect figuré en 2. Nous la donnons telle qu'elle résulte des observations. Elle n'a pas la régularité théorique qui aurait exigé qu'aux deux points eutectiques et au maximum il y ait contact des deux courbes; mais indubitablement la composition moléculaire à 50 % de chaque constituant correspond à une combinaison.

PAUL CHARPENTIER.

(Laboratoire de la Société des Usines chimiques Rhine-Poulenc,
à Vitry-sur-Seine.)

1. STARKENSTEIN. *Ber. deutsch. pharm. Ges.*, 1923, **33**, p. 51.

Sur le dosage de l'acide lactique.

Le Codex donne le procédé de dosage acidimétrique suivant : dissoudre 4 gr. d'acide lactique dans 15 gr. d'eau, ajouter 50 cm³ de NaOH N. Maintenir à l'ébullition pendant quinze minutes pour hydrolyser l'acide lactyllactique. Après refroidissement, titrer l'excès de NaOH par SO³H⁺ N. 4 gr. d'acide lactique saturant 44 cm³ 44 de NaOH N. On devra verser environ 5 cm³ 56 de SO³H⁺ N.

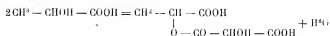
CROLAS, MOREAU et LEULIER (*) ajoutent : « La méthode n'est qu'approximative et l'on trouve souvent pour un produit pur des chiffres supérieurs à 100 %, par exemple 106 % ».

Le Codex nous dit : l'acide lactique officinal contient quelques centièmes d'eau, et ajoute d'autre part : l'acide lactique, même chargé de quelques centièmes d'eau, étant abandonné à lui-même pendant longtemps, à la température ordinaire, perd de sa fluidité en se chargeant d'acide lactyllactique, par une éthérification dans laquelle une molécule fonctionne comme acide, une autre fonctionnant comme alcool.

Les inconvénients de cette méthode apparaissent immédiatement puisqu'elle permet de trouver comme acide lactique pur un produit renfermant une proportion d'eau non négligeable.

Nous avons essayé quelques modifications du procédé du Codex, puis nous avons comparé la méthode française avec les méthodes officielles étrangères, et nous avons trouvé un désaccord assez grand entre les diverses Pharmacopées.

L'erreur fournie par le dosage ne provient pas de la pesée, puisque l'acide lactyllactique ne prend naissance qu'au bout d'un certain temps suivant la réaction :



et que l'eau formée reste mélangée aux produits ; on pèse donc l'ensemble : acide lactique, acide lactyllactique et eau, qui possède le même poids que la quantité correspondante d'acide lactique pur.

Nous avons alors pensé que cette erreur pouvait provenir d'une certaine décomposition de l'acide lactique sous l'action de la soude et dans une première série d'expériences nous avons fait varier le temps de contact de l'acide et de la soude.

Le Codex, en effet, indique de maintenir l'ébullition du mélange : acide lactique et soude en excès pendant un quart d'heure, mais le temps de contact est variable puisqu'il faut ajouter à ce quart d'heure le temps

1. CROLAS, MOREAU et LEULIER. *Précis de Pharmacie chimique*, 6^e édition, p. 524.

nécessaire pour porter le mélange à l'ébullition, puis ajouter la durée du refroidissement avant le titrage de l'excès de soude.

a) Nous avons effectué deux dosages en suivant exactement la technique du Codex, mais en pesant des quantités d'acide lactique un peu différentes de 4 gr., car il est pratiquement impossible de peser exactement un poids déterminé d'un liquide aussi visqueux que l'acide lactique.

Premier dosage. — On pèse 2 gr. 390 d'acide lactique, ajoute 50 cm³ de NaOH N et dans les conditions du Codex, verse : 22 cm³ 4 de SO³H⁺ N. ce qui donne une teneur en acide lactique de : 103,9 ‰.

Deuxième dosage. — On pèse 3 gr. 870 d'acide lactique et dans les mêmes conditions, verse : 6 cm³ 03 de SO³H⁺ N donnant une teneur en acide lactique de : 102,5 ‰.

b) Nous avons alors effectué deux nouveaux dosages en remplaçant l'ébullition d'un quart d'heure par un simple contact à froid, de une heure, de l'acide et de 50 cm³ de NaOH N dont on titre l'excès par SO³H⁺ N.

Premier dosage. — On pèse 4 gr. 270 d'acide lactique et verse 1 cm³ 05 de SO³H⁺ N, d'où teneur en acide lactique : 103,2 ‰.

Deuxième dosage. — On pèse 3 gr. 607 d'acide et verse 8 cm³ 45 de SO³H⁺ N, d'où teneur en acide lactique : 103,7 ‰.

c) Deux dosages effectués dans les mêmes conditions que les précédentes, mais avec deux heures de contact entre l'acide et l'excès de soude nous ont donné comme résultats :

Premier dosage. — Prise d'essai : 3 gr. 425; teneur : 104,4 ‰.

Deuxième dosage. — Prise d'essai : 3 gr. 570; teneur : 104,0 ‰.

d) Enfin nous avons fait deux opérations avec un contact de vingt-quatre heures.

Premier dosage. — Prise d'essai : 3 gr. 627; teneur : 103,8 ‰.

Deuxième dosage. — Prise d'essai : 3 gr. 705; teneur : 106,5 ‰.

Tableau 1.

| PRISE ESSAI | MODE opératoire | TENEUR ‰ | INDICATEUR |
|-----------------|-----------------|----------|---------------------|
| 2,390 | Codex. | 103,9 | } Phénolphthaléine. |
| 3,870 | Codex. | 102,5 | |
| 4,270 | 4 heures. | 103,2 | |
| 3,607 | 1 heure. | 103,7 | |
| 3,425 | 2 heures. | 104,4 | |
| 3,570 | 2 heures. | 104,0 | |
| 3,627 | 24 heures. | 103,8 | |
| 3,705 | 24 heures. | 106,5 | |

Aucune modification ne donnant de meilleurs résultats que la méthode officinale, nous avons pensé que l'on opérait peut-être avec des solu-

tions trop concentrées, aussi bien d'acide lactique que de soude. Nous avons alors utilisé une prise d'essai du 1/10 de celle du Codex en pesant exactement 4 gr. environ d'acide lactique dans une fiole jaugée, portant à 100 cm³ avec de l'eau distillée bouillie, prélevant 10 cm³ et dosant l'acide lactique avec des solutions N° 10.

On a pesé : 4 gr. 433 d'acide, porté à 100 cm³ et fait une série de dosages en faisant varier le temps de contact entre l'acide et la soude.

a) On suit la technique du Codex en employant 60 cm³ de NaOH N° 10.

Premier dosage. — On verse 8 cm³ 3 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 104,3 ‰.

Deuxième dosage. — On verse 8 cm³ 3 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 104,5 ‰.

b) On laisse l'acide en contact une heure à froid avec 50 cm³ de NaOH N° 10.

Premier dosage. — On verse 1 cm³ 7 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 97,6 ‰.

Deuxième dosage. — On verse 1 cm³ 65 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 97,7 ‰.

c) On a pesé à nouveau : 3 gr. 822 d'acide lactique et fait 100 cm³ de solution. On a effectué deux dosages avec 10 cm³ de solution lactique et 50 cm³ de NaOH N/10 qu'on a laissés en contact pendant deux heures;

Premier dosage. — On verse 6 cm³ 15 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 103,2 ‰.

Deuxième dosage. — On verse 6 cm³ 13 de SO⁴H² N/15, d'où teneur : 103,2 ‰.

d) Avec la même solution on a effectué un dosage en laissant les 50 cm³ de NaOH N/10 en contact avec l'acide pendant vingt-quatre heures.

On verse : 6 cm³ 2 de SO⁴H² N/10, d'où teneur : 103,1 ‰.

Tableau II.

| PRISE ESSAI | MODE opératoire | TENEUR ‰ | INDICATEUR |
|-----------------|-----------------|----------|--------------------|
| 0,4453. | Codex. | 104,5 | } Phénolphtaléine. |
| 0,4453. | Codex. | 104,5 | |
| 0,4453. | 1 heure. | 97,6 | |
| 0,4453. | 1 heure. | 97,7 | |
| 0,3822. | 2 heures. | 103,2 | |
| 0,3822. | 2 heures. | 103,2 | |
| 0,3822. | 24 heures. | 103,1 | |
| 0,3822. | 24 heures. | 103,1 | |

Les résultats obtenus avec des solutions diluées sont identiques à ceux obtenus avec les solutions concentrées, cependant on remarque que le simple contact de une heure à froid entre l'acide lactique et la

soude n'est pas suffisant pour amener l'hydrolyse totale de l'acide lactyllactique formé.

A la suite de cet insuccès nous avons pensé à changer d'indicateur coloré et nous avons eu recours au rouge de méthyle.

Pour simplifier le mode opératoire nous avons préparé une solution environ normale d'acide lactique, c'est-à-dire contenant à peu près 9 gr. $\%$, ce qui permet de faire plusieurs dosages à la fois sans avoir à recommencer la pesée assez délicate de ce liquide visqueux.

Nous avons pesé : 8 gr. 324 d'acide lactique et avons porté à 100 cm³.

a) On prélève 10 cm³, ajoute 20 cm³ de NaOH N, porte à l'ébullition qu'on maintient un quart d'heure, refroidit sous un courant d'eau et dose l'excès de soude par SO⁴H² N en présence de rouge de méthyle.

Premier dosage. — Verse : 10 cm³ 8 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,4 $\%$.

Deuxième dosage. — 10 cm³ 8 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,4 $\%$.

b) On prélève 10 cm³ de solution lactique, ajoute 20 cm³ de NaOH N, laisse en contact une heure à froid et titre l'excès de soude par SO⁴H² en présence de rouge de méthyle.

Premier dosage. — Verse : 10 cm³ 8 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,4 $\%$.

Deuxième dosage. — Verse : 10 cm. 8 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,4 $\%$.

On obtient ainsi, avec le rouge de méthyle comme indicateur, des résultats excellents, aussi bien en effectuant l'hydrolyse par une ébullition d'un quart d'heure que par le simple contact à froid pendant une heure.

Nous avons encore fait une série de dosages avec une solution contenant : 9 gr. 614 d'acide lactique pour 100 cm³.

Premier dosage. — 5 cm³ de solution lactique + 10 cm³ de NaOH N. Contact une heure. Verse : 4 cm³ 7 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,2 $\%$.

Deuxième dosage. — Identique au précédent. Verse : 4 cm³ 63 de SO⁴H²; d'où teneur : 100,0 $\%$.

Troisième dosage. — 10 cm³ de solution lactique + 20 cm³ de NaOH N; contact une heure. Verse 9 cm³ 23 de SO⁴H² N, d'où teneur : 100,6 $\%$.

Quatrième dosage. — Comme le troisième. Verse : 9 cm³ 3 de SO⁴H² N, d'où teneur : 100,0 $\%$.

Cinquième dosage. — Comme le troisième. Verse : 9 cm³ 23 de SO⁴H² N, d'où teneur : 100,6 $\%$.

Sixième dosage. — Comme le troisième. Verse : 9 cm³ 3 de SO⁴H² N, d'où teneur : 100,0 $\%$.

Septième dosage. — Comme le troisième. Verse : 9 cm³ 35 de SO⁴H² N, d'où teneur : 99,2 $\%$.

Huitième dosage. — Comme le troisième. Verse : 9 cm³ 3 de SO⁴H² N, d'où teneur : 100,0 $\%$.

Neuvième dosage. — 20 cm³ de solution lactique + 40 cm³ de NaOH N; contact une heure. Verse : 18 cm³ 93 de SO⁴H² N, d'où teneur : 98,5 $\%$.

Dixième dosage. — Comme le neuvième. Verse : 18 cm³ 8 de SO³H² N, d'où teneur : 99,2 %.

Tableau III.

| PRESE ESSAI | NaOH N en centimètres cubes | MODE opérateur | SO ³ H ² N en centimètres cubes | INDICATEUR | TENEUR % |
|------------------|--------------------------------------|-------------------|--|-------------------------|-------------|
| 0,8324 | 20 | Codex. | 10,8 | rouge de méthyle. | 99,4 |
| 0,8324 | 20 | Codex. | 10,8 | | 99,4 |
| 0,8324 | 20 | 1 heure. | 10,8 | | 99,4 |
| 0,8324 | 20 | 1 heure. | 10,8 | | 99,4 |
| 0,4807 | 10 | 1 heure. | 4,7 | | 99,2 |
| 0,4807 | 10 | 1 heure. | 4,65 | | 100,0 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,25 | | 100,6 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,3 | | 100,0 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,25 | | 100,6 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,3 | | 100,0 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,35 | | 99,7 |
| 0,9614 | 20 | 1 heure. | 9,3 | | 100,0 |
| 1,9228 | 40 | 1 heure. | 18,95 | | 98,5 |
| 1,9228 | 40 | 1 heure. | 18,8 | | 99,2 |

Le remplacement de la phénolphthaléine par le rouge de méthyle dans le dosage de l'acide lactique est donc tout indiqué.

Nous avons fait employer cette méthode aux travaux pratiques et les étudiants ont toujours obtenu des résultats corrects, aussi bien avec de l'acide lactique pur qu'avec des acides dilués.

Après avoir mis au point cette méthode que nous résumerons plus bas, nous avons essayé les procédés de dosage proposés par quelques Pharmacopées étrangères.

La Pharmacopée britannique (1932) emploie un procédé analogue à celui du Codex en partant de 3 gr. d'acide lactique, mais en ne maintenant l'ébullition avec la soude que cinq minutes.

La Pharmacopée des États-Unis (10^e édit., 1926) opère de même à partir de 2 gr. 50 d'acide et avec une ébullition de vingt minutes.

La Pharmacopée espagnole (8^e édit., 1930) et *la Pharmacopée japonaise* (4^e édit., 1921) ne font doser que l'acide lactique libre.

On pèse 5 gr. d'acide lactique, porte à 50 cm³, prélève 20 cm³ de la solution et titre par NaOH N en présence de phénolphthaléine.

La Pharmacopée espagnole indique qu'il faut utiliser au moins 16 cm³ 9 de soude normale et la Pharmacopée japonaise, au moins 16 cm³ 6.

Nous avons effectué deux dosages sur 20 cm³ d'une solution à 9 gr. 614 % et nous avons versé : 1^o 18 cm³ 4 de NaOH N ; 2^o 18 cm³ 35 de NaOH N.

ce qui correspondait à $\frac{18,4 \times 0,09 \times 5 \times 100}{9,614} = 86,1\%$ d'acide lactique

libre, tandis que les Pharmacopées espagnole et japonaise donnent respectivement 76,05 % et 74,7 %.

La *Pharmacopée italienne* (5^e éd., 1929) prescrit exactement le même dosage que la Pharmacopée japonaise mais fait ensuite procéder à un deuxième titrage, consistant à hydrolyser l'acide lactyllactique puis à doser l'acide lactique formé.

Pour cela le formulaire italien indique qu'après avoir neutralisé l'acide lactique libre (20 cm³ d'une solution à 5 gr. pour 50 cm³) par KOH N, on ajoute 10 cm³ de KOH N au liquide neutre et chauffe au bain-marie, puis on titre l'excès de KOH par HCl N en présence de phénolphtaléine, ce qui doit demander environ 6 cm³ 7 de HCl N, correspondant à 14,8 % d'anhydride lactique » calculé en acide lactique.

La somme des deux dosages doit donc donner : $74,7 + 14,8 = 89,5\%$. Nous avons opéré sur 20 cm³ de la solution lactique à 9,614 % et avons versé : 18 cm³ 4 de NaOH N, puis avons ajouté 10 cm³ de NaOH N et, après avoir chauffé une heure au bain-marie, nous avons versé : 5 cm³ 8 de SO⁴H⁺ N, d'où teneur : $\frac{4,2 \times 0,09 \times 5 \times 100}{9,614} = 19,6\%$, et la somme

totale d'acide lactique libre et d'acide lactyllactique (la Pharmacopée italienne dit : d'anhydride) est égale à : $86,1 + 19,6 = 105,7\%$.

La *Pharmacopée hollandaise* (5^e éd., 1926) fait opérer d'une manière analogue à la Pharmacopée italienne, mais conseille de partir de 250 milligr. d'acide lactique et d'opérer avec NaOH N 10; on doit en verser directement en présence de phénolphtaléine de 19 cm³ 5 à 20 cm³ 8, ce qui correspond à une teneur de 70,2 à 74,88 % en acide lactique libre.

On continue ensuite comme dans la Pharmacopée italienne et les 250 milligr. d'acide doivent nécessiter en tout de 24 cm³ 7 à 27 cm³ 8 de NaOH N 10, correspondant à une teneur en acide lactique total de : 88,9 à 100 %.

La *Pharmacopée allemande* (6^e éd., 1926) fait doser l'acide lactique libre et l'acide éthérifié, mais donne un procédé un peu plus compliqué et plus précis que les Pharmacopées précédentes.

On pèse 5 gr., porte à 100 cm³, prélève 40 cm³ et titre l'acide libre par NaOH N en présence de phénolphtaléine. On doit verser environ 16 cm³ de NaOH N, ce qui correspond à 72 % d'acide lactique.

A la liqueur neutralisée, on ajoute 5 cm³ de KOH N, porte cinq minutes au bain-marie et titre l'excès de potasse par HCl N. A la liqueur ainsi neutralisée de nouveau, on ajoute encore 2 cm³ HCl N, porte 2 minutes au bain-marie et dose l'excès d'acide par KOH N.

On doit trouver en tout 20 cm³ de KOH N utilisés, ce qui fournit environ : 90 % d'acide lactique.

Nous supposons que cette addition d'acide en excès est faite pour

avoir le virage de la phtaléine, de l'incolore au rouge, ce qui est beaucoup plus sensible que le virage en sens inverse employé par toutes les autres Pharmacopées.

Nous avons effectué deux dosages sur une solution lactique à 5 gr. 740‰.

Premier dosage. — On ajoute successivement : d'une part $18,7 + 5 + 1,85 = 25 \text{ cm}^3$ 55 de NaOH N; d'autre part $0,7 + 2 = 2 \text{ cm}^3$ 7 de $\text{SO}^4\text{H}^2\text{N}$; donc NaOH N absorbée = 22 cm^3 85 et teneur en acide lactique :
$$\frac{22,85 \times 0,09 \times 10 \times 100}{3,740 \times 4} = 89,6 \text{ ‰}.$$

Deuxième dosage. — NaOH N versée : $18,65 + 5 + 1,85 = 25 \text{ cm}^3$ 5; $\text{SO}^4\text{H}^2\text{N}$ versée : $0,5 + 2 = 2 \text{ cm}^3$ 5; donc NaOH N absorbée = 23 cm^3 et teneur en acide lactique : $90,2 \text{ ‰}.$

Enfin nous citerons encore le procédé de dosage de la Pharmacopée militaire française qui est identique au procédé du Codex mais qui comportait à sa parution une erreur typographique.

De tous les procédés de dosage examinés dans quelques Pharmacopées étrangères le plus précis est sans conteste le procédé allemand.

En suivant la technique des Pharmacopées espagnole, japonaise et italienne nous avons trouvé 86 ‰ d'acide libre dans notre acide lactique. Six mois après nous avons recommencé ces dosages sur une solution contenant 7 gr. 650 ‰ du même acide lactique conservé en flacon bien bouché et pour 20 cm^3 de la solution nous avons versé en moyenne 12 cm^3 5 de NaOH N en présence de phtaléine, ce qui correspond à une teneur de
$$\frac{12,5 \times 0,09 \times 100}{1,510} = 73,5 \text{ ‰} \text{ d'acide lactique libre.}$$

On constate ainsi que l'acide lactique s'éthérifie peu à peu avec le temps et que les chiffres donnés par ces Pharmacopées sont très insuffisants comme précision.

Enfin le procédé français est à rejeter puisqu'il fournit toujours un pourcentage dépassant 100, aussi proposons-nous de le remplacer par le suivant :

Dans une fiole jaugée de 100 cm^3 peser exactement 9 gr. environ d'acide lactique, compléter à 100 cm^3 avec de l'eau distillée, prélever 10 cm^3 , ajouter 100 cm^3 d'eau et 20 cm^3 de NaOH N. Laisser en contact pendant une heure à la température du laboratoire et titrer l'excès de soude par $\text{SO}^4\text{H}^2\text{N}$ en présence de rouge de méthyle (XV à XX gouttes de la solution utilisée pour déterminer les pH au comparateur de HELIGE). On doit obtenir un résultat très voisin de 100 ‰.

Les avantages de ce procédé sont les suivants :

1° La solution à 9 ‰ est à peu près normale et permet de faire plusieurs dosages de contrôle en ne faisant qu'une pesée.

2° Les proportions respectives d'acide lactique et de solutions titrées sont telles que l'on a toujours affaire à des volumes proches de 10 cm^3 ,

ainsi les erreurs de mesure sont toujours comparables entre elles et voisines de 1 %.

3° La quantité de réactif coloré est telle que le virage est bien apprécié.

4° Les produits purs fournissent un pourcentage très voisin de 100 %.

FERNAND GIRAULT,

Chef de travaux à la Faculté de Médecine
et Pharmacie de Marseille.

Contribution à l'étude de la thérapeutique des mycoses (1).

Nous adopterons dans cet exposé les divisions données par VUILLEMIN (1) dans son remarquable *Traité des champignons parasites et des mycoses de l'homme* :

I. LES MÉTHODES BIOLOGIQUES, qui sont particulièrement en faveur de nos jours pour le traitement des maladies microbiennes, commencent à être introduites en mycologie parasitaire. Dans ce cadre, on peut distinguer : l'*antigénothérapie* utilisée avec fruit par FAYRE et OTA dans un cas d'épidermite prurigineuse dont l'agent était *Monilia Farrei*; dans un autre cas de mycose, JAUBERT et GOY ont obtenu des résultats très encourageants. L'*opothérapie* est recommandée toutes les fois qu'il s'agit de maladies de l'enfance susceptibles de disparaître spontanément à l'heure où s'installe la puberté tondante rebelle due à *Microsporum Audouini*. La *parasitothérapie* a pour objet d'établir une concurrence fatale aux agents des mycoses en faisant ingérer au malade des espèces vivantes cultivées, capables de modifier profondément le chimisme du tube digestif. Cette thérapeutique s'applique particulièrement aux cas de mycoses intestinales et a pour but de faire disparaître les champignons nocifs et de les remplacer par des auxiliaires utiles. Nous n'insisterons pas plus sur ces méthodes biologiques qui se trouvent encore dans leur première enfance, mais sont susceptibles de progresser avec les méthodes scientifiques.

II. Nous en venons à la thérapeutique que VUILLEMIN qualifie de classique, parce qu'elle est depuis longtemps à l'ordre du jour; c'est déjà une vieille personne, mais cependant elle peut, comme on le verra plus loin, nous rendre encore de nombreux services. Nous croyons devoir faire ici, pour la commodité de l'exposition, un certain nombre de divisions correspondant aux différentes méthodes envisagées.

1. Note présentée au Congrès de Rabat A. F. A. S. Section pharmacologique.

1° *Mucormycoses*. — Le traitement interne au moyen d'iodeure de potassium s'est montré efficace dans une mycose à *Lichtheimia corymbifera*. L'arsenic guérit une pseudotuberculose causée par le *Rhizomucor parasiticus*.

2° *Aspergilloses*. — D'après LEDERICH, les deux médicaments classiques sont l'iode et l'arsenic : cependant, l'iodeure de potassium ou de sodium ne donnent pas grande amélioration la plupart du temps ; certains auteurs ont utilisé des inhalations au moyen de vapeur d'iode avec des résultats fort dissemblables. Selon LEDERICH, il conviendrait d'essayer des injections intratrachéales d'huile goménolée et de collargol. RENOX conseille, dans le cas de formes fibreuses, de recourir à la thiosinamine. Les hémorragies seront combattues par la révulsion, la bronchite améliorée par l'emploi de terpine ou de créosote et l'essoufflement par l'iodeure ou la teinture de lobélie. L'huile de foie de morue, diverses préparations arsenicales et le grand air contribueront à relever l'état général.

3° *Blastomycoses*. — Mettons de suite à part le muguet qui exigera un traitement local destiné à neutraliser l'acidité du milieu, un régime sans aliments sucrés et l'administration d'alcalins à l'intérieur.

En ce qui concerne les autres blastomycoses, le médecin aura à recourir, dans certains cas, à l'extirpation chirurgicale des gros abcès, mais il ne devra pas perdre de vue qu'en aucun cas le traitement chirurgical n'exclut la thérapeutique médicale. Comme le fait remarquer LANGERON [1] dans toutes les saccharomycoses, il convient d'essayer la médication iodurée à hautes doses et avec persévérance. Chez certaines blastomycoses particulières (dues au genre *Mycoderma*), le traitement interne par le sulfate de cuivre (5 centigr. par jour), et externe au moyen du même sel en solutions à 1 %, paraît beaucoup plus actif. Signalons ici le bleu de méthylène employé par FONTOYNONT et BOUCHER, à Madagascar ; les résultats ont été très favorables par applications externes et administration *per os* ; ces auteurs le considèrent comme un médicament spécifique contre les abcès et les gommages dues au *Saccharomyces granulatus*. D'ailleurs, PHILIBERT et CORDAY ont obtenu la guérison complète d'une affection rebelle due à ce dernier parasite.

Pour certaines blastomycoses spéciales, telles que le farcin des Équidés causé par le *Cryptococcus farciminosus* (*Coccidioides farciminosus* de VUILLEMIN), l'emploi de l'arsénobenzol (606 d'EBRLICH) conduisit à de bons résultats : ce médicament amena la guérison des hommes contaminés par la contagion animale. GUILLERMOND et PEU décrivent une angine bénigne à *Debaryomyces Klöckeri* qui ne céda qu'au traitement arsenical.

4° *Teignes*. — Nous ne ferons ici que citer les remarquables travaux de SABOURAUD qui ont apporté une amélioration notable dans la thérapeutique des teignes. L'auteur, après avoir fait couper les cheveux à ras,

utilise méthodiquement les propriétés épilatoires des rayons de RÖENTGEN: dans la majorité des cas, on obtient des succès en appliquant pendant la durée totale du traitement des antiseptiques sur la peau des sujets: les cheveux tombent après une période de quinze jours et repoussent deux mois plus tard.

Contre les *Trichosporum* localisés à l'extérieur des poils, on utilise en applications locales une solution de sublimé de 2/1.000. Dans certaines dermatoses, certaines teignes, l'herpès circiné, on arrive à de très bons résultats en employant des badigeonnages au moyen de teinture d'iode ou de bleu de méthylène.

5° *Sporotrichoses*. — LANGERON déconseille totalement le traitement local et accorde au contraire une grande importance au traitement général ioduré. L'iodure de potassium sera administré à hautes doses (au moins 6 gr. quotidiennement). Il existe d'ailleurs de nombreuses préparations iodées qui pourront lui être substituées dans les cas où le malade fera preuve d'intolérance. Toutefois, cette médication ne devra être employée que si l'on est absolument sûr de n'avoir pas affaire à un tuberculeux. La plus grande persévérance doit être de règle au cours de ce traitement et LANGERON insiste sur le fait qu'il est nécessaire de continuer la médication pendant plusieurs semaines après la guérison apparente des accidents.

6° *Hémisporoses*. — D'après BRUMPT et d'après l'un de nous, les résultats obtenus dans des cas d'hémisporoses pulmonaires, au moyen du traitement à base d'iode, sont excellents.

7° *Actinomycoses*. — Rappelons que c'est à un vétérinaire d'Utrecht, THOMASSEN, que nous devons le traitement des actinomycoses par l'iodure de potassium; cette médication fut d'abord employée chez les Bovidés. Mais c'est un Français, NOCARD, qui vulgarisa le médicament: d'autres auteurs, tels que VAN ITTERSON, SALZER, et bien d'autres, appliquèrent cette thérapeutique avec succès chez l'homme. On en arriva bientôt à considérer ce médicament comme le spécifique idéal de ces affections, et, pourtant, POXCET et BÉRARD ne sont pas de cet avis: en effet, il se présente certains cas où l'iodure ne produit pas d'action bien-faisante; ces différences, dans l'action thérapeutique de l'iodure de potassium, sont de plusieurs ordres: tout d'abord, il faut envisager la façon dont le médicament est administré; d'autre part, il faut prendre garde à l'ancienneté des lésions et à l'existence d'affections secondaires pyogènes. LEDERICH est d'avis qu'il est nécessaire de prescrire de fortes doses (8 à 10 gr. par jour) quand le malade les tolère. Il est important de continuer cette médication pendant plusieurs semaines en intercalant plusieurs périodes de repos. En quelques semaines, si le traitement est bien conduit, on arrive à guérir des cas récents d'actinomycoses cervico-faciales à la période d'induration et à la condition qu'il n'y ait pas de fistule ouverte. Le traitement nécessaire doit être prolongé s'il s'agit

de lésions avec fistules; il est quelquefois sans action, dans le cas où les lésions sont étendues et profondes.

Dans toutes les affections actinomycosiques, il convient d'essayer le traitement ioduré prolongé et à doses suffisamment fortes; dans certains cas, il est indiqué de faire une injection de solution iodo-iodurée dans les trajets fistuleux ou de pratiquer des pansements au moyen de la même solution. PONCET et BÉRARD recommandent la thérapeutique arsenicale; FÜDERL prétend même que le cacodylate de soude est infiniment plus favorable et plus actif que l'iodure de potassium. Il semble bien que l'action de l'arsénobenzol n'ait pas été beaucoup étudiée dans les cas d'actinomycoses.

Quant aux injections dans les foyers de solutions diverses telles que iodure de potassium, teinture d'iode, sublimé, sulfate de cuivre, elles ne doivent être pratiquées que pour rendre encore plus favorable le traitement général à l'iodure de potassium.

Mais dans beaucoup de cas d'actinomycoses le chirurgien a aussi son mot à dire, ceci dans les cas où les lésions sont localisées et peu étendues. Il est alors quelquefois possible d'extirper la tumeur; dans le cas contraire, les foyers sont incisés, désinfectés. LEDERICH préfère à la curette l'usage du thermocautère, ou encore, des agents chimiques tels que teinture d'iode, chlorure de zinc, nitrate d'argent. Bien entendu, s'il s'agit d'actinomycose osseuse, toutes les parties altérées seront largement réséquées; quelquefois, plusieurs interventions sont nécessaires. Ici encore, le traitement chirurgical ne donnera de bons résultats que s'il est accompagné du traitement ioduré interne. On recommande même de soutenir l'état général par l'acide phosphorique et les arsenicaux.

LANGERON donne les espèces suivantes comme très sensibles à l'action de l'iodure de potassium : *Actinomyces Israeli*, *A. Nezchezadimenki*, *A. bovis*, *A. Garteni*, *A. liquefaciens*, *A. bronchialis*, *A. pulmonalis*. Par contre, il considère que *A. Thibiergei*, *A. asteroides*, *A. madure* et *A. indicus* résistent au traitement. VUILLEMIN attire l'attention du médecin sur le fait que l'iodure de potassium est contre-indiqué dans la tuberculose : il est donc nécessaire que le diagnostic différentiel entre cette dernière maladie et les pseudo-tuberculoses soit solidement étayé. Dans le cas où l'on n'aurait pu l'établir sérieusement, on s'adressera à l'iode organique radioactif qui produit de bons résultats dans les cas de tuberculose à lésions limitées et qui paraît favorable au traitement des mycoses.

8° *Mycétomes*. — Comme LANGERON, nous réservons une place spéciale à ces mycoses bien particulières. Quand le parasite n'a pas envahi les os, si le diagnostic est relativement précoce, CHALMERS et ARCHIBALD considèrent que la guérison peut être obtenue par l'ablation de tous les tissus malades et des ganglions hypertrophiés.

Dans le cas contraire, si la maladie procède par lésions étendues et profondes, la ligne de conduite sera donnée par le diagnostic microbiologique. Dans le cas de maduromycose, on enlèvera tous les tissus malades, même si cette opération nécessite une amputation; les ganglions, eux aussi, seront réséqués.

En présence d'actinomycose on s'adressera encore à l'iodure de potassium à doses élevées; on pourra pratiquer des injections de solutions iodo-iodurées et cette thérapeutique donnera, dans la majorité des cas, de bons résultats. LANGERON signale aussi les succès obtenus par les vaccins autogènes à base de cultures d'*Actinomyces*.

Après avoir relaté toutes ces recherches concernant la thérapeutique générale des mycoses, qu'il nous soit permis de nous étendre un peu sur les méthodes de traitement que nous avons employées dans beaucoup de cas de mycoses osseuses.

Le traitement local a consisté le plus souvent dans le remplissage de la cavité opératoire au moyen de préparations iodées; il est évident que l'on doit intervenir par des curettages, comme pour une ostéomyélite ordinaire; on sort les séquestres s'il en existe; on pratique un badigeonnage au moyen de teinture d'iode ou de glycérine iodoformée: un petit drainage peut être opéré au moyen d'un tampon. Disons tout de suite que cette thérapeutique locale seule ne nous a pas donné l'impression d'exercer une action sensible sur les lésions; par contre, toutes les fois que nous avons instauré en même temps le traitement interne, la plupart des cas se sont améliorés assez vite. En dehors du traitement local, on donnera à l'intérieur de la teinture d'iode officinale à raison de sept fois LXXX à G gouttes, soit DX à DXX gouttes par jour. L'ingestion d'iode se fera avant le repas et après celui-ci dans du café au lait ou dans du vin. Si l'on emploie de l'iodure de potassium on donnera cinq à six fois par jour une cuillerée à soupe de la solution à 5 °. Le traitement local pourra également se faire au moyen d'une solution d'iode colloïdal ou de certains produits spécialisés que l'on introduira dans la cavité après l'enlèvement du tampon. L'insuffisance du traitement local nous a été prouvée par le cas d'un enfant affligé d'un mycétome avec une grande plaie: après quelques applications locales de pommade iodée nous dûmes abandonner cette voie par suite de l'irritation des tissus cutanés; nous orientant dans une autre direction, nous avons fait des applications locales de rayons ultra-violets, tout en donnant à l'intérieur une préparation spécialisée à base d'iodures: le résultat s'est montré excellent; toutefois, l'enfant a encore fait une récurrence localisée aux os du crâne dans la région située derrière l'oreille. Depuis lors, nous avons renforcé le traitement interne et la petite malade est en très bonne voie.

Chez deux malades nous avons pratiqué des injections intraveineuses de produits iodés, traitement instauré pour la première fois par le

D^r MARCEL MEYER, et les résultats, jusqu'à présent, nous semblent très favorables. Les injections intraveineuses se font à raison d'une piqûre par jour pendant trois semaines ; après cette période, trois piqûres par semaine, puis une piqûre par semaine pendant trois mois. On a toutefois observé dans 1 cas une récurrence intradermique dans la cicatrice opératoire, récurrence qui a apparu trois mois après l'intervention.

Dans 1 cas d'hémisporose, l'iode ne nous a pas donné de résultats rapides et nous avons eu recours à des injections de cyanure de mercure qui ont été très favorables. Notons ici que dans ce cas il s'agissait d'un foyer unique localisé à la tête humérale. Les réactions de BORDET-WASSERMANN, etc. ont été négatives de même que les épreuves spécifiques pour la tuberculose, tandis que l'examen cultural après l'opération nous a donné des résultats positifs pour l'hémisporose.

En ce qui concerne ces cas à récurrences à la suite d'une réinfection par l'intervention chirurgicale, malgré le traitement iodé, des expériences sont en cours pour déterminer les réactions sérologiques permettant de compter sur un test facilitant le contrôle dans la marche vers la guérison. Ces recherches auront trait principalement à la sporo-agglutination.

En résumé, dans le traitement de nos cas assez nombreux de mycoses caséuses les plus diverses, pour lesquels le plus souvent la porte d'entrée du parasite n'a pu être mise en évidence, nous nous sommes toujours inspirés par l'idée que l'infection mycosique n'était que très rarement une infection locale. Nous avons vu qu'il s'agissait presque toujours d'affection générale pouvant produire des lésions osseuses. Ceci nous permet de rapprocher les mycoses de la tuberculose osseuse. L'agent parasite peut être véhiculé par le sang et amener une récurrence. Quelquefois la radiographie permet de découvrir de multiples localisations sans qu'aucun symptôme clinique n'ait pu être mis en évidence. C'est pourquoi il nous a paru nécessaire d'attaquer localement les foyers faisant l'objet de manifestations cliniques qui quelquefois attirent l'attention du malade lui-même. L'intervention chirurgicale a toujours permis de poser un diagnostic certain, comme cela résulte de l'examen de tous les cas publiés par nous. Nous tenons à insister sur ce point pour opposer nos cas aux nombreux cas de tuberculose osseuse ou tout au moins décrits comme tels, uniquement sur la foi d'une radiographie ou de l'aspect clinique externe. Beaucoup de ces cas sont des mycoses. De plus, en dehors de ces types classiques de mycoses, nous en avons eu d'autres ressemblant d'assez près à la tuberculose, mais revêtant des formes cliniques et radiographiques que l'on n'est pas accoutumé de voir dans la tuberculose. Ici les agents parasites n'ont pu être isolés, car il n'y a pas eu d'intervention chirurgicale locale, mais les épreuves de sporo-agglutination à l'aide de *Sporotrichum Beurmanni* furent positives ; les réactions de CALMETTE, MASSOL et la sédimentation ont tou-

jours revêtu un caractère négatif pour la tuberculose : on a donc appliqué à ces malades des traitements antimycosiques. Les observations relatives à ces cas n'ont pas encore été publiées, mais feront l'objet d'un prochain mémoire.

A. et R. SARTORY et J. MEYER,

Service de Bactériologie et de Cryptogamie
de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

D^r M. MEYER,

Chef du Service orthopédique
de la clinique chirurgicale B.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] VUILLEMIN. *Les champignons parasites et les mycoses de l'homme*, Paris, 1931, PAUL LECHEVALIER, p. 260 et suivantes.
[2] LANGERON. *Les Blastomycoses (Nouveau Traité de Médecine Vidal, Roger)*, Paris. Masson, 1925, p. 518-534.

Solutions mercurielles injectables.

Les formules d'injections mercurielles sont très variées, mais les formulaires officiels décrivent, jusqu'à présent, bien peu de préparations de ce genre.

Le Codex français donne :

| | |
|--|----------------------------------|
| Une formule d'huile grise à | 40 gr. de Hg par cm ³ |
| Une solution huileuse de bi-iodure à | 0,4 % |
| Une solution aqueuse de benzoate à | 0,6 % de Hg Cl ² |
| Une solution aqueuse de peptonate à | 1 % de Hg Cl ² |

Le Formulaire pharmaceutique des hôpitaux militaires indique :

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Une solution de bi-iodure à | 1 % |
|---------------------------------------|-----|

La Pharmacopée italienne de 1929 (p. 486) donne :

| | |
|--|-----|
| Une solution de bichlorure à | 1 % |
|--|-----|

DESEQUELLE [4] écartait les injections de corps insolubles, dont la vitesse d'absorption est variable et comme pouvant donner des réactions trop violentes. Il écartait même les injections huileuses, comme pouvant donner des embolies. Mais d'autres pharmacologues estiment que les injections huileuses sont utilisables lorsqu'on désire que le médicament soit lentement absorbé; c'est un moyen d'éviter l'injection quotidienne et d'espacer les injections.

La formule de solution huileuse de bi-iodure à 4/1.000, inscrite au Codex français, est trop diluée pour être active.

SOULARD [2] a proposé un moyen de dissoudre dans l'huile jusqu'à 10 %, et même plus, de bi-iodure; ce moyen consiste à ajouter un peu d'iodure de sodium. De telles formules ont des inconvénients. D'après LAFAY [3], il y a, à la lumière, réduction du bi-iodure par l'huile.

SOULARD [3] avait aussi constaté que l'huile est beaucoup plus vite absorbée que le bi-iodure; que la dose de bi-iodure était insuffisante pour maintenir le bi-iodure en solution et qu'ainsi le bi-iodure précipité pouvait provoquer des escarres. Enfin ces solutions sont très acides et très douloureuses.

Parmi les solutions aqueuses, il est possible de faire un choix parmi les divers composés et les diverses préparations.

On attribue souvent la douleur des injections au manque d'isotonie et de neutralité des solutions. L'isotonie n'est pas indispensable; actuellement, avec la mesure du pH, il est possible de se rendre compte de l'influence de l'acidité ou de l'alcalinité des solutions. De plus, parmi les solutions mercurielles, certaines sont coagulantes, d'autres hémolytiques, d'autres enfin ni l'un ni l'autre; les premières surtout sont douloureuses.

J'ai cherché [4] à établir quelques formules de solutions mercurielles injectables isotoniques et neutres, et j'ai étudié leur action sur la coagulation et l'hémolyse.

Toutes ces formules contiennent 1 % de mercure métallique.

Parmi les composés minéraux, seuls sont utilisables les sels halogénés.

Le bichlorure est coagulant, même additionné de benzoate, de citrate ou de peptone. Quoique ce coagulum soit soluble dans un excès d'albumine, la solution est toujours très douloureuse.

Le bibromure et surtout le bi-iodure sont hémolytiques, et même la solution de bi-iodure dissout très vite le coagulum formé par le chlorure.

L'iodure est un composé très employé, car l'iode est souvent utilisé comme adjuvant du mercure. La solution isotonique et neutre de bi-iodure contenant 1 % de Hg est la suivante :

| | |
|--|-----------------------|
| HgI ₂ | 2.27 |
| NaI | 2.45 |
| HCl N. 100 | 13 cm ³ . |
| H ₂ O, Q. S. pour | 100 cm ³ . |

La solution des Hôpitaux militaires est très hypertonique et pourtant est encore hémolytique. De plus, l'addition de phosphate disodique augmente l'alcalinité de la solution.

LAFAY [5], en 1910, avait proposé, pour atténuer la douleur, d'ajouter 10 % de saccharose. Cette addition augmente beaucoup la concentration moléculaire et change peu l'alcalinité.

Le bibromure de mercure est beaucoup moins hémolytique que le bi-iodure; il avait été étudié par LAFAY. Son oubli actuel est peut-être

injustifié. La solution isotonique et neutre à 1 % de Hg est la suivante :

| | |
|--|---------------------|
| HgBr ² | 1.80 |
| NaBr | 1.75 |
| HCl N/1.000. | 9 cm ³ |
| H ₂ O, Q. S. pour | 100 cm ³ |

Les composés organiques du mercure se divisent en sels vrais et composés à mercure dissimulé. Les sels vrais : benzoate, citrate, glycérophosphate sont, en général, insolubles dans l'eau; ils ne sont solubles qu'en présence de chlorure, bromure ou iodure alcalin. Ils régénèrent ainsi, d'après M. DELÉPINE [6], le composé minéral. Ces composés ont donc peu d'intérêt pratique. De plus, beaucoup de ces composés organiques réduisent le sublimé régénéré et il se forme un dépôt de calomel.

Les « sels complexes » où le mercure est « dissimulé » ne précipitent pas par les alcalis; ils ne sont même solubles que dans les alcalis et précipitent plus ou moins vite par le sulfhydrate d'ammoniaque. Il est à remarquer que, plus le mercure est dissimulé au sulfhydrate, plus il est insoluble en milieu neutre; c'est pour cela que beaucoup de complexes sont inutilisables, car leur solution est trop alcaline : tel le complexe mercurisalicyle.

Les seuls complexes courants solubles en milieu neutre sont le mercurochrome et l'hermophényle dont voici les formules de solution isotonique et neutre :

| | |
|--|-----------------------|
| Mercurochrome | 3.76 = 1 Hg. |
| NaCl | 0.42 |
| NaOH N/10 | 4 cm ³ . |
| H ₂ O, Q. S. pour | 100 cm ³ . |
| Hermophényle | 2.5 |
| NaCl | 0.5 |
| HCl N/10. | 24 cm ³ 5 |
| H ₂ O, Q. S. pour | 100 cm ³ . |

Ces solutions ne provoquent ni coagulation ni hémolyse.

Parmi les composés organiques azotés, le cyanure a une réputation méritée; on peut le mettre en solution isotonique et neutre de la façon suivante :

| | |
|--|-----------------------|
| Cyanure de mercure | 1.26 |
| NaCl | 0.62 |
| HCl N 1.000. | 5 cm ³ . |
| H ₂ O, Q. S. pour | 100 cm ³ . |

Cette solution ne coagule pas et produit une hémolyse lente.

Parmi les composés arsenicaux, le cacodylate de mercure est un sel vrai qui n'a aucun avantage sur les sels minéraux. Le méthylarsinate n'est complètement soluble que dans l'antipyrine; mais cette solution est très coagulante.

Les composés organiques du mercure sont moins toxiques que les composés minéraux. Certains avaient pensé les utiliser à dose massive pour se dispenser de l'injection quotidienne; mais ces composés sont diurétiques et sont rapidement éliminés.

CONCLUSIONS. — L'étude des composés mercuriels montre que beaucoup d'entre eux sont inutilisables, car ils sont trop altérables; d'autres parce qu'ils ne sont solubles qu'en milieu très alcalin, comme le salicylate; d'autres enfin provoquent une trop grande coagulation. D'autres sont superflus: n'étant solubles que dans une solution d'halogénure alcalin, ils régénèrent le composé minéral.

Les composés utilisables sont donc en nombre assez restreint, et les formules citées sont actuellement à peu près les seules d'un usage courant et pratique.

L. DELSART,

Assistant à la Faculté de Pharmacie,
Docteur en médecine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DESEQUELLE. Nouveaux méfaits des injections mercurielles insolubles. *Bull. Sc. Pharm.*, **43**, 1906, p. 245 et 451.
- [2] SOULARD. Sur les huiles au bi-iodure de mercure. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, **43**, p. 204, 218.
- [3] LAFAY. La question des injections mercurielles. *Bull. gén. Théor.*, 1902, **144**, p. 182; *Bull. Soc. Théor.*, 1902, **7**, p. 433.
- [4] DELSART. Solutions mercurielles isotoniques et neutres injectables ou non. Leur préparation et leur action sur les éléments du sang. *Thèse Doct. Méd.*, Vigot frères, éditeurs, Paris, 1933.
- [5] LAFAY. Comment peut-on rendre les injections mercurielles indolores? *La Clinique*, 1910, **5**, p. 278.
- [6] DELÉPINE. Sur les solutions dites de benzoate de mercure. *Bull. Acad. Méd.*, 1919, (3^e s.), **81**, p. 552; *Un. Ph.*, 1919, **60**, p. 197.

Pharmacographie des digitales.

(Suite et fin ¹.)

3^e *Digitalis lutea* L.

a) SYNONYMES. — *Digitalis viridiflora* Lindl., *D. australis* Tenore, *D. parviflora* All.

b) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES EXTERNES. — Plante de 50 cm. à 1 m. verte, glabre ou presque glabre, à tige pleine, très feuillée, feuilles luisantes en dessus, glabre sur les deux faces, ciliées, à nervures secondaires peu saillantes, non réticulées, denticulées, toutes longuement

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, mai 1934, **41**, p. 280.

lancéolées-linéaires dressés, corolle de 15 à 20 mm. de long sur 5 à 7 de large, un peu ventrue, glabre en dehors. Capsule ovoïde, conique, glabrescente.

c) RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE. — Bois et coteaux pierreux, dans

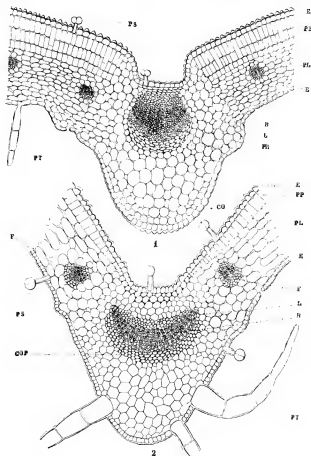


FIG. VI. — 1. Feuille de *Digitalis lutea* L. (Coupe transversale).

2. Feuille de *Digitalis ambigua* L. (Gross. : 22 diam.).

LÉGENDE : *e.* Épiderme; *pp.* Parenchyme palissadique; *P. l.* Parenchyme lacuneux; *L.* Liber. *B.* Bois; *PL* Poils tecteurs; *P. S.* Poils sécréteurs; *PH* et *CO*, Collenchyme; *Cop.* Collenchyme péryclicque; *F.* Faisceaux libéro-ligneux.

presque toute la France et en Corse, Europe centrale, d'Espagne et de Belgique à la Hongrie et la Galicie; Maroc. Juin-août.

d) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES INTERNES. — 1. *Nervure médiane* : Nervure convexe à la face inférieure, où elle est arrondie, plate à la face supérieure. Ni poils tecteurs, ni sécréteurs (Fig. VI-1). Parenchyme

fondamental formé de cellules arrondies à parois fines. Le collenchyme protégeant les deux faces est peu marqué. Un seul faisceau libéro-ligneux central, ovoïde, très rapproché de la face supérieure. Le bois bien développé, formé de vaisseaux disposés en files radiales. Il est couvert par un liber assez large où les tubes criblés, étroits, abondants, sont inégalement répartis. Péricycle mou, peu développé, collenchymateux, à cellules étirées tangentiellement.

2. *Limbe* : Examiné de face, l'épiderme supérieur montre des cellules

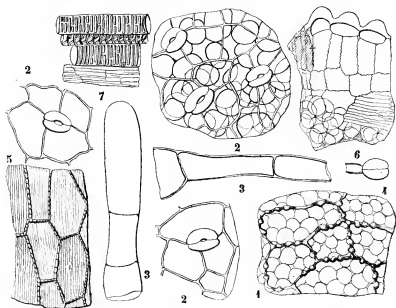


FIG. VII. — Poudre de feuilles de *Digitalis lutea* L. Gross. : 150 diam.).

1. Épiderme supérieur vu de face; 2. Épiderme inférieur vu de face; 3. Poils tecteurs; 4. Poils sécréteurs; 5. Épiderme de la nervure médiane, face supérieure; 6. Un fragment de la feuille, limbe vu transversalement; 7. Vaisseaux de la nervure médiane.

très développées de 100 à 110 μ de longueur, subhexagonales, à parois très épaisses et granuleuses par place (fig. II-3), mais pas nettement moniliformes comme dans *D. lanata* Ehrh. Les stomates sont excessivement rares sur cette face. La face inférieure est à cellules moins développées, à parois très légèrement incurvées et peu épaissies. Les stomates sont nombreux (fig. II-4).

On observe des poils sécréteurs, à pédoncules unicellulaires, à tête bi- ou unicellulaire (fig. I-6). Rarement à pieds pluricellulaires, les poils tecteurs sont excessivement rares; lorsqu'ils existent sur le limbe ils sont larges; pluricellulaires unisériés, à trois ou quatre cellules. leur extrémité est encore plus arrondie que dans *D. purpurea*. Leurs parois sont un peu épaissies et toujours dépourvues de tubercules.

Toutefois il en existe quelques-uns dont la cellule de la base présente de véritables épaississements irréguliers (fig. 1-2).

En coupe transversale, la cuticule des cellules de l'épiderme supérieur est très fortement soulevée, en véritable pointe. Ces conditions donnent à cette partie de la feuille un aspect très fortement épaissi et crénelé caractéristique.

Le mésophylle est hétérogène, asymétrique. Le parenchyme palissadique formé de trois rangées de cellules, dont la plus inférieure possède des éléments plus réduits; mésophylle lacuneux à peu près homogène formé de cellules ovoïdes.

e) CARACTÈRES DE DIAGNOSE DE LA POUDRE DE FEUILLE DE *Digitalis lutea* (fig. VI-7). — Abondants fragments d'épidermes. Ceux de la face supérieure à parois d'épaisseur inégale; moniliformes, par place seulement lorsque l'épiderme supérieur est vu de profil, il montre les parois externes des cellules de forme conique très caractéristique. Fragments d'épiderme inférieur à parois peu incurvées, peu épaissies. Les fragments de l'épiderme des nervures sont à cellules allongées, à parois granuleuses à cuticule striée.

Rares poils tecteurs et sécréteurs. Les tecteurs toujours à parois un peu épaissies, mais lisses (fig. VII-3). Les poils sécréteurs souvent ovoïdes (fig. VI-4). Vaisseaux à punctuations linéaires.

Les caractéristiques anatomiques de cette poudre peuvent se résumer ainsi : *Fragment d'épiderme supérieur à parois épaisses moniliformes par endroits. Paroi externe des cellules épidermiques coniques, vue de profil. Rares poils sécréteurs uni- ou bicellulaires souvent ovoïdes. Très rares poils tecteurs à parois lisses.*

4° Hybride de digitales (*Digitalis lutea* \times *D. lanata*).

Digitalis Ujhelyii Aug. et Szathm.

Les D^r B. AUGUSTIN et G. SZATHMARY ont décrit, en 1930, sous le nom de *Digitalis Ujhelyii*, un nouvel hybride obtenu par croisement de *Digitalis lutea* et *Digitalis lanata*. L'hybride réunit les propriétés des deux éléments, avec, cependant, prédominance des propriétés de *D. lutea*. La détermination, par la méthode des chats de HATCHER-MAGNUS et la méthode des grenouilles de HOUGHTON-STRAUPE, de l'activité de l'hybride et de celle des deux parents, montre que la valeur de l'hybride est parfaitement d'accord avec celle de *D. lutea*. Relativement à l'accumulation de la moitié de la dose mortelle d'infusé, on a trouvé que *D. lanata* n'est plus accumulée au bout de deux jours, tandis que pour *D. lutea* et pour l'hybride on retrouve encore en moyenne 47,85 p. 100 de la dose donnée. De ces observations on peut conclure que, par ce croisement, *D. lanata* exerce une influence sur les propriétés

morphologiques de *D. lutea*, mais que l'action pharmacologique de cette dernière reste inchangée (1).

Au point de vue anatomique, cet hybride se rapproche pour les feuilles beaucoup plus du *Digitalis lutea* que du *Digitalis lanata*. Les parois des cellules de l'épiderme supérieur sont moins épaisses et plus granuleuses que celle du *D. lanata*. On n'observe plus ici les parois moniliformes caractéristiques de cette dernière.

Contrairement au *D. lanata*, on observe sur les feuilles de rares poils, à extrémités plus effilées que ceux du *D. lutea*.

La face inférieure montre un épiderme tout à fait identique à celui du *Digitalis lutea* (fig. II-8).

5° *Digitalis ambigua* L.

a) SYNONYMES. — *Digitalis grandiflora* All.; *D. orientalis* Mill., *D. flava* Georgi, *D. lutea* Pole., *D. ochroleuca* Jacq., *D. lutea* Maja, *D. purpurascens* Roth., *Pentstemon frutescens* Lamb.; *D. ambigua* Lindl.; *D. ambigua* Murr., *D. ambigua* Sturm.; *D. grandiflora* Rchb.; *D. ochroleuca* Lindl.; *D. ocheoleuca* Rchb.

b) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES EXTERNES. — Plante vivace de 50 cm. à 1 m., verte, pubescente, à tige pleine, très feuillée. Feuilles glabres et luisantes en dessus, pubescentes aux bords et en dessous sur les nervures saillantes, non réticulées finement et densément dentées en scie, les inférieures oblongues et atténuées en pétiole, les supérieures ovales acuminées et demi-embrassantes. Fleurs jaunâtres, veinées réticulées de brun en dedans, grandes étalées, en grappes lâches; calice poilu-glanduleux; à lobes lancéolés-linéaires, recourbés au sommet; corolle de 3 à 4 cm. de long sur 1 1/2 à 2 de large, très ventrue, pubescente, en dehors; capsule ovoïde, poilue.

c) RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE. — Bois et rocaillies de montagnes : Ardennes, Vosges, Jura, Alpes; au nord du Plateau central; Pyrénées; Europe centrale d'Espagne et de Belgique à la Russie; Bithynie; Sibérie occidentale.

Juin, septembre.

d) CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES INTERNES. — 1° *Nervure médiane* : Convexe à la face inférieure, un peu pointue, plane à la face supérieure. Poils sécréteurs et poils tecteurs. Ceux-ci assez rares, n'existant qu'au niveau des nervures, ils sont très volumineux, unicellulaires, unisériés à quatre ou cinq cellules à parois épaisses. Ils présentent de volumineux tubercules allongés dans le sens de la longueur du poil et paraissant blancs au fort grossissement (fig. I-3).

(1) AUGUSTIN VINCE. Détermination de la valeur biologique d'un nouvel hybride de la digitale (Institut pharmacologique de l'Université de Budapest. Directeur-professeur : Dr Z. v. VAMOSY).

Les poils sécréteurs, analogues à ceux du limbe, sont toujours à pied unicellulaire, généralement très élevé, à tête uni- ou bicellulaire (fig. 1-3). Un peu de collenchyme à la face supérieure seulement.

Au centre d'un parenchyme formé de cellules hexagonales à parois fines, un seul faisceau libéro-ligneux, celui-ci est en arc très ouvert assez étroit. Le bois, un peu courbé, est recouvert par un liber présentant des îlots de tubes criblés très différenciés. Péricycle étroit, mou,

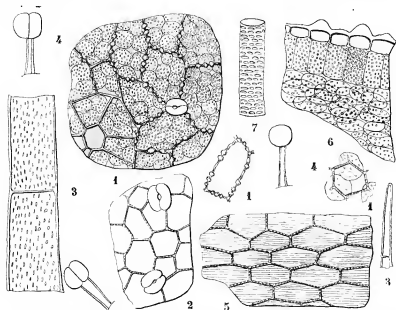


FIG. VIII. — Poudre de feuilles de *Digitalis ambigua* L. (Gross. : 450 diam. .

1. Épiderme supérieur vu de face; 2. Épiderme inférieur vu de face; 3. Poils tecteurs; 4. Poils sécréteurs; 5. Épiderme de la nervure médiane, face supérieure; 6. Un fragment de la feuille, limbe, vu transversalement; 7. Vaisseaux de la nervure médiane.

collenchymateux. Le bois vers la face supérieure est également protégé par du collenchyme.

2° *Limbe* : Examiné de face l'épiderme supérieur est formé de cellules subhexagonales à parois assez droites, mais épaisses et granuleuses, comme dans le *D. lutea*; toutefois les parties renflées y sont disposées beaucoup moins régulièrement. Ça et là on voit les cellules basales des poils tecteurs.

L'épiderme inférieur est formé de cellules hexagonales à parois un peu épaissies et légèrement granuleuses. On observe sur cette face de très nombreux stomates. Pas de poils tecteurs, poils sécréteurs assez nombreux identiques à ceux décrits sur la nervure médiane.

Limbe bifacial asymétrique débute par un épiderme, dont les parois

Le tableau ci-après expose les caractères différentiels des feuilles de ces espèces.

| | <i>Digitalis purpurea</i> L. | <i>Digitalis lanata</i> Ehrh. | <i>Digitalis lutea</i> L. | <i>Digitalis ambigua</i> L. |
|--------------------------|---|--|--|---|
| Poils tecteurs. | Très abondants; trois à cinq cellules, parois minces. Extrémités en doigt de gant, souvent tordues. Tubercules très fins, paraissant noirs au fort grossissement. | Néant. | Très rares, plus développés que ceux de <i>D. purpurea</i> . Très arrondis au sommet. Pas de tubercules. Lisses. | Très rares sur la nervure. Très volumineux, assez pointus au sommet. Tubercules linéaires, paraissant blancs au fort grossissement. |
| Poils sécréteurs. | Abondants. Polytypes, tête uni- ou bicellulaire à cellules peu séparées. Pied uni ou multicellulaire. | Assez rares. Unitypes. Tête toujours bicellulaire à cellules très nettement séparées, pied toujours unicellulaire. | Assez abondants. Tête uni- ou bicellulaire, courts. Rarement à pieds pluricellulaires. | Abondants. Tête uni- ou bicellulaire. Pédoncules toujours unicellulaires allongés. |
| Épiderme supérieur. | Parois légèrement incurvées, un peu épaissies, épaisseur uniforme. Très rares stomates. | Parois peu incurvées, assez développées, d'aspect moniforme. Stomates assez abondants. | Parois peu incurvées, très épaisses, présentant par place des parties dilatées. | Parois peu incurvées, épaisses, dilatées, irrégulièrement réparties. |
| Épiderme inférieur. | Parois un peu sinueuses, peu épaissies. Abondants stomates. | Parois très sinueuses, un peu épaissies, diamètre égal partout. Stomates très abondants. | Parois peu sinueuses, peu épaisses. Abondants stomates. | Parois rectilignes, légèrement granuleuses. Nombreux stomates. |
| Parenchyme palissadique. | Une rangée de cellules. | Deux rangées de cellules. | Trois rangées de cellules. | Une rangée de cellules. |

externes des cellules sont les unes ovoïdes, régulières, les autres, très dilatées, développées en pointes aussi accentuées que celles de l'épiderme du *Digitalis lutea*. Parenchyme palissadique à une seule rangée de cellules palissadiques, mésophylle lacuneux peu homogène, à cellules rectangulaires, larges.

e) CARACTÈRES ANATOMIQUES DE LA POUDRE DE FEUILLES DE *Digitalis ambigua* L.; (fig. VIII). — Cette poudre montre d'abondants fragments d'épiderme supérieurs (fig. VIII-1) où les parois présentent des renflements beaucoup plus irréguliers que ceux de *Digitalis lutea* L. Des fragments d'épiderme inférieur, à cellules régulièrement hexagonales, à parois rectilignes peu épaissies, un peu granuleuses (fig. VIII-2). Assez abondants poils sécréteurs à pieds très allongés, à tête uni- ou bicellulaire (fig. VIII-4). Rares fragments de poils très volumineux présentant d'assez forts tubercules (fig. VI-3). Ceux-ci paraissant blancs au fort grossissement, ils ont ainsi l'apparence des poils tecteurs de *Datura*. Ils s'en distinguent par les ponctuations allongées suivant l'axe du poil et non arrondies, comme cela s'observe sur les poils de *Datura*. Fragments de limbe à une assise palissadique (fig. VIII-6).

Les éléments caractéristiques de cette poudre sont les suivants : fragments d'épiderme à parois présentant des épaississements irrégulièrement disposés. Rares fragments de poils tecteurs avec gros tubercules allongés radicalement paraissant blancs aux forts grossissements. Dernière cellule des poils tecteurs à extrémité pointue.

IV. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES FEUILLES DIGITALES MÉDICINALES

Toutes les feuilles étudiées ont une nervure biconvexe et ne renferment qu'un seul faisceau libéro-ligneux. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on a pu en observer trois dans le *Digitalis purpurea* L. Les poils sécréteurs existent plus ou moins abondants dans toutes les espèces. Par contre, les poils tecteurs n'existent pas dans *Digitalis lanata* Ehrh ; dans les autres espèces, ils peuvent être abondants, présentant de fins tubercules (*Digitalis purpurea* L.) ou de volumineux tubercules (*Digitalis ambigua* L.) ou lisses (*D. lutea* L.). Le limbe est toujours hétérogène bifacial, le nombre d'assises palissadiques étant variable.

Dans toutes les espèces examinées ici, le péricycle est mou. Toutes les feuilles sont dépourvues de fibres et de cristaux d'oxalate de calcium.

V. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES POUDRES DE FEUILLES DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE DIGITALES MÉDICINALES

Toutes les poudres examinées sont caractérisées par la présence de fragments d'épiderme portant toujours sur les deux faces des stomates entourés par trois ou quatre cellules non différenciées comme taille et comme forme; des poils sécréteurs dont la tête arrondie ou ovoïde est

Le tableau ci-après expose les caractères anatomiques différentiels de ces poudres.

| | <i>Digitalis purpurea</i> L. | <i>Digitalis lanata</i> Ehrh. | <i>Digitalis lutea</i> L. | <i>Digitalis ambigua</i> L. |
|---------------------|--|--|---|--|
| Epiderme supérieur. | Parois peu sinueuses, peu épaisses, et d'épaisseur à peu près égale. | Parois peu sinueuses, épaisses, en chapelets, moniliformes. | Parois peu sinueuses. Très épaisses, monoliformes par place seulement. En profil, parois externes des cellules épidermiques coniques. | Parois peu sinueuses, épaisses, dilatations plus rares que dans <i>D. lutea</i> . En profil, parois externes coniques par place seulement. |
| Épiderme inférieur. | Parois un peu sinueuses. Stomates abondants. Parois un peu épaisses mais de largeur égale partout. | Parois très sinueuses. Stomates abondants. Épaisseurs des parois égales partout. | Parois peu sinues. Stomates abondants. Épaisseur des parois, égale partout. | Parois à peu près rectilignes légèrement granuleuses. Nombreux stomates. |
| Poils tecteurs. | Fragments très abondants, tordus. Extrémités en doigt de gant, tubercules très fins, paraissant noirs au fort grossissement. | Néant. | Très, très rares, parois lisses. | Très rares, très volumineux, parois avec tubercules linéaires, très marqués, paraissant blancs au fort grossissement. |
| Poils sécréteurs. | Abondants, de plusieurs types à pied bi- et multicellulaire, tête uni- ou bicellulaire à cellules peu séparées. | Assez rares, un seul type; pied unicellulaire, tête toujours bicellulaire à cellules nettement séparées au sommet. | Assez abondants. Pied toujours unicellulaire, tête uni- ou bicellulaire. | Abondants. Pied unicellulaire allongé. Tête uni- ou bicellulaire. |

toujours uni- ou bicellulaire. Absence de fibres et de cristaux d'oxalate de calcium.

VI. — EXAMEN DES DIFFÉRENTES POUDRES DE DIGITALES EN LUMIÈRE DE WOOD

Nous avons cherché ici le parti que l'on pouvait tirer de l'emploi de la radiation de Wood (λ^0 3650- $\text{U-}\tilde{\text{A}}$) pour la séparation des poudres provenant des feuilles de différentes espèces de digitales.

La coupe de feuille de *Digitalis purpurea* L. présente une fluorescence d'intensité moyenne. Le faisceau est brunâtre tirant sur le lilas. Le liber verdâtre pâle assez vif. Les parenchymes vert brunâtre; quelques points chlorophylliens paraissent rougeâtres.

La fluorescence des poudres est un peu plus vive que celle des poudres de feuilles de Solanacées (*). Elle est uniformément vert d'eau, très pâle, un peu grisaille. Il n'y a pas d'éléments ressortant sur ce fond uniforme.

Nous avons soumis au même procédé d'examen les poudres de feuilles des différentes espèces de digitales médicinales. Toutes ont donné la même fluorescence. Aucun caractère différentiel n'a pu être constaté.

CONCLUSIONS

Nous avons donné dans le cours de ce travail les caractères des feuilles et des poudres de digitales dites « médicinales ». A l'heure actuelle, en effet, le micrographe pourra avoir à différencier les espèces du même genre, voisines du *Digitalis purpurea* L., d'autres plantes étant actuellement employées. Le *Digitalis lanata* Ehrh., inscrit au Codex de certaines Pharmacopées européennes, est vendu, en France, sous forme de spécialité. Au cours des recherches de médecine légale, il faudra envisager maintenant la possibilité d'empoisonnement par l'une quelconque de ces digitales actives : *Digitalis purpurea* L., *D. lanata* Ehrh., *D. lutea* L., *D. ambigua* L., toutes étant actuellement commercialisées.

J. MAHEU,

Docteur ès sciences,
Expert près la Cour d'Appel
de Paris.

J. CHARTIER,

Licencié ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

(Travail du Laboratoire de Contrôle des Médicaments
de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

1. Dr ROGER FREDWEILER. Les falsifications des drogues et les recherches microscopiques en lumière ultra-violette filtrée. Zurich, 1933.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

LE PROFESSEUR PAUL CAZENEUVE

(1852-1934)

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, la pharmacie et la science françaises sont en deuil : le professeur PAUL CAZENEUVE vient de mourir. Aux tribunes les plus élevées du pays, toujours très écouté, il n'hésitait pas à mettre sa vaste érudition, toujours actuelle, son captivant talent d'orateur au service des grandes causes de la chimie, de la pharmacie ou de l'hygiène.

Lyonnais, PAUL CAZENEUVE est initié à la pharmacie par son père, pharmacien et droguiste, rue Lanterne, à l'enseigne du « Dragon », et juge au tribunal de commerce. Il commence ses études de pharmacie à l'École encore préparatoire de Lyon et, en même temps, prépare la licence ès sciences naturelles. Dès 1871, il est licencié et lauréat de la Société de Pharmacie de Lyon. Mais le diplôme de pharmacien de 1^{re} classe ne peut être délivré que par une École supérieure ou une Faculté mixte; il va donc à Paris. En 1874, il est reçu au concours de l'Internat en pharmacie des hôpitaux de Paris et, l'année suivante, il est pharmacien.

Son Internat est fécond, et probablement décide de sa vocation. Il fréquente les laboratoires du grand chimiste WÜRTZ et de son agrégé ARMAND GAUTIER. Des notes de chimie biologique et de matière médicale annoncent le chercheur. En 1875, il passe sa thèse de pharmacie sur la *Recherche et extraction des alcaloïdes* et, l'année d'après, sa soutenance de thèse sur l'*Hématine* lui confère le doctorat en médecine. En 1878, son succès au concours d'agrégation, dans la section de chimie, le ramène à Lyon en qualité d'agrégé à la nouvelle Faculté mixte qui vient d'être créée, grâce à l'activité du chimiste GLÉNARD, directeur de l'ancienne École. Sa thèse d'agrégation : *Des densités de vapeur au point de vue chimique* affirme les plus brillantes qualités pédagogiques.

Deux ans après est créée pour lui la chaire de chimie organique et toxicologie. Le jeune maître a vingt-neuf ans et, avec la jeunesse qu'il gardera toujours, il apporte l'enthousiasme d'un apôtre. Le brillant élève de Würtz, en effet, est chargé d'enseigner et de faire connaître à Lyon la théorie atomique que BERTHELOT combat encore à Paris. Tout frémissant de ces rudes joutes intellectuelles, le professeur CAZENEUVE fait de son cours un plaidoyer clair, convaincant, vibrant; il com-

munique la vie aux formules chimiques, celles-ci s'animent, les fonctions se dévoilent qui expliquent logiquement leurs modalités de réactions. La stéréochimie n'est qu'adolescente, mais elle s'annonce le plus fort et le plus séduisant argument de la théorie nouvelle. Si l'ambiance est éminemment favorable, il est vrai, le jeune professeur lui apporte encore une fine compréhension et une telle habileté dans la manœuvre des formules et des équations que l'amphithéâtre bourdonnant où se coudoient étudiants en pharmacie et en médecine subit bientôt le charme : les moins ouverts à la chimie s'y intéressent et tous admirent.

Après avoir connu la sordide installation de l'ancienne École, où cependant, dès son arrivée, il se mit activement au travail, il a le plaisir d'inaugurer les décents et confortables locaux de la nouvelle Faculté. Les notes aux Société savantes se succèdent rapidement, touchant à la chimie pure et à la chimie appliquée. Si, par sentiment, il consacre la majeure partie de ses heures de laboratoire aux travaux de chimie pure, il regarde cependant comme un devoir pour un professeur de chimie de Faculté de Médecine et de Pharmacie de ne pas négliger les recherches dans le domaine des applications, et seul, ou en collaboration avec les élèves qu'il forme, il publie de nombreuses notes intéressant l'hygiène ou la toxicologie.

Chimiste de grande envergure, maître brillant, le professeur CAZENÈVE était un pharmacien convaincu. Son intervention publique hâta certainement la décision de l'Administration des hôpitaux lyonnais qui confiait enfin à des internes en pharmacie le soin de préparer ses médicaments. Il est choisi comme pharmacien-chef pour organiser à ce point de vue l'hôpital de la Charité, en 1882.

L'Académie de Médecine le reçoit comme correspondant à trente et un ans, et quelques années plus tard, en 1890, l'Académie des Sciences lui décerne le très envié prix JECKER de chimie organique qui consacre la valeur de ses beaux travaux. En effet, malgré les travaux de BERTHELOT et de HALLER, le camphre était encore regardé comme un corps de la série aliphatique; les nombreux dérivés chlorés, bromés, nitrés, aminés, sulfo-phénolés qu'il découvre et prépare permettent au contraire de le rattacher à la série aromatique et favorisent le rapide succès de ce produit. Des synthèses élégantes de l'acétylène par réaction à froid de l'argent en poudre sur l'iodoforme humide, ou du zinc-cuivre sur le bromoforme à douce température, ou encore celle de l'acide glycolique par la chauffe d'une solution d'acétate de cuivre en tube scellé à 130°, se signalent par leur simplicité. Entre temps, il combat la sophistication des vins et consacre de minutieuses analyses à la recherche des colorants dérivés artificiels : fuchsines et dérivés, colorants azoïques, orangés et jaunes.

Dans la presse des travaux, qui déjà lui ont fait abandonner la pharmacie de la Charité, et des analyses, l'explosion d'un tube à combustions lui fait perdre un œil et compromet l'autre. C'est l'immobilisation

pendant plusieurs années. De nombreuses publications sortent encore de son laboratoire, mais souffrant de ne plus pouvoir exercer son activité au laboratoire avec le même rendement, le professeur CAZENEUVE va agir sur un autre plan. Dans les amphithéâtres politiques, il sait qu'il pourra être utile : les problèmes si importants pour le pays qui concer-



PAUL CAZENEUVE

(1852-1934).

nent l'hygiène publique sont en filiation directe de l'enseignement de la chimie et de la toxicologie qu'il professe, et comme membre du Conseil d'Hygiène départemental du Rhône il a pu apprécier l'importance mais aussi les difficultés de la tâche à remplir.

Les électeurs de la Guillotière envoient dès 1894 le professeur CAZENEUVE siéger au Conseil général, et fidèlement lui renouvelleront leur confiance jusqu'en 1920. Président de cette assemblée en 1901, il le

restera pendant vingt ans, pouvant ainsi plus efficacement contribuer à la protection de la santé publique, notamment par l'application de la loi de 1902, en organisant avec l'hygiéniste JULES COURMONT l'une des premières inspections départementales d'hygiène de France longtemps proposée comme modèle.

Successivement député du Rhône (1902-1909), puis sénateur (1909-1920), il reste avant tout le technicien dont la compétence très étendue, la clarté d'exposition, la judicieuse vigueur des amendements font le défenseur de la santé publique. A la Chambre, il réussit à faire élargir la composition du Conseil supérieur d'Hygiène publique en y faisant admettre comme membre de droit les professeurs d'hygiène des Facultés de Médecine, porte-parole autorisés des diverses régions de pays. En faisant adopter plusieurs amendements, il participe activement à l'élaboration de la nécessaire loi de 1905 sur la répression des fraudes alimentaires. Comme rapporteur du budget de l'Algérie, en 1907, il insiste, sur la nécessité d'appliquer les mêmes mesures de protection de la santé publique à notre grande colonie. Le corps pharmaceutique tout entier peut lui être reconnaissant de son plaidoyer vigoureux qui, vers 1908, en exposant l'importance du rôle des pharmaciens dans l'armée et leur nécessité, obtient le maintien des pharmaciens militaires et l'utilisation éventuelle des pharmaciens de réserve. Dans le même esprit, il rapporte et fait voter la loi du 25 juin 1908 modifiant les articles 29, 30 et 31 de la loi du 21 germinal an XI, et réorganisant l'inspection des pharmacies.

Par ses attaches beaujolaises, il est devenu le défenseur des vins de qualité et des viticulteurs. Il les soutient depuis longtemps par ses chroniques dans la presse lyonnaise, et il les protège efficacement en rapportant le projet de loi tendant à prévenir le mouillage des vins et les abus du sucrage (1907) ou en s'efforçant de réduire la consommation de l'alcool par les populations rurales, abusant des privilèges des bouilleurs de cru auxquels il voudrait voir se substituer les distilleries coopératives plus faciles à contrôler. Personne n'a oublié ses courageuses interventions à l'Académie de Médecine et dans la presse viticole contre l'emploi en agriculture des toxiques arsenicaux.

La stabilité sénatoriale lui permettant de concevoir une œuvre politique de longue haleine, CAZENÈVE sacrifie ses charges professorales à sa mission publique. Rassuré sur le sort de sa chaire, il pouvait passer le flambeau entre les mains du professeur ALBERT MOREL, certain que celui-ci lui conserverait tout son éclat, et il demandait à passer dans l'honorariat (1909). Cependant, il n'abandonnait pas la spéculation scientifique pure, car membre associé de l'Académie de Médecine depuis 1908 il accepte encore la présidence de la Société des Experts chimistes de France, en 1913, et la Société de Pharmacie de Paris lui décerne le titre d'associé libre, le plus grand honneur dont dispose cette Société.

Sénateur, il a été le rapporteur de la loi de 1917 sur la réglementation

des établissements classés destinée à remplacer le décret-loi de 1810 depuis longtemps insuffisant et dont l'urgence s'imposait. Pendant la guerre, vice-président de la Commission de l'armée, il eut à faire face aux problèmes nouveaux que posait l'hygiène des troupes en campagne métropolitaines et coloniales. Mais il consacra une grande part de son activité et de sa vigilance à de nombreux rapports sur les gaz asphyxiants, à leur riposte, aux moyens de protection, aux mesures de sécurité à prendre pour éviter les catastrophes dans les usines ou les parcs d'explosifs, les ateliers de chargement.

Voulant seconder la justice d'une façon efficace dans le domaine de l'expertise chimique, il avait déposé et fait voter par le Parlement, en 1913, une proposition de loi relative à la création d'un diplôme d'État de chimiste-expert.

Après la joie totale de l'armistice, les élections suivantes lui furent une déception un peu amère. Éloigné de la scène politique, il regroupe les éléments de son activité scientifique. Des conférences d'hygiène industrielle à l'École de Physique et de Chimie de la Ville de Paris, la vice-présidence du Conseil d'Hygiène de la Seine, la présidence de la Société d'Hygiène publique et sociale, ne suffisent pas à satisfaire ce besoin d'action. Sa fidélité aux séances de l'Académie de Médecine, aux Sociétés savantes font de lui un rapporteur recherché et toujours écouté. La rosette d'officier de la Légion d'honneur et, plus rare encore, la Médaille d'honneur de l'Hygiène publique en or qui lui sont décernées témoignent de la gratitude officielle envers son fécond labeur.

Octogénaire, il conservait le même port droit, la taille svelte, la parole claire qu'avaient connus ses anciens élèves; il semblait repousser l'emprise du temps. Cependant une mauvaise grippe eut raison de cette robuste constitution.

Au maître disparu au cours des vacances de Pâques, un de ses anciens élèves, le professeur ROCHAIX, adressait le suprême hommage de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, et il terminait sa péroration par cette juste analyse : « Votre longue et belle vie a tracé un sillage lumineux, et vous pouvez être fier de laisser à vos enfants un nom plein d'honneur, de labeur, illustré au service de la science et du bien public, qui sera leur plus beau patrimoine. »

MARC CHANBON,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Lyon.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX ORIGINAUX DE CHIMIE, PUBLIÉS PAR LE PROFESSEUR CAZENEUVE

1874. Hématine pure. *Bull. Soc. chim.*, 22, p. 99.

1875. Principes immédiats du santal rouge. *Bull. Soc. chim.*, 23, p. 97.

Principe astringent du bois d'acajou (catéchine). *Bull. Soc. chim.*, 24, p. 118.

- 1876.** Métallisation des substances organiques destinées à recevoir les dépôts galvaniques. *Bull. Soc. chim.*, **26**, p. 572.
- 1877.** Action de l'hydrosulfite de soude sur l'hématine du sang. *Bull. Soc. chim.*, **27**, p. 258.
 Recherche sur l'hématine. *Bull. Soc. chim.*, **27**, p. 485.
 Extraction rapide de la caféine (en collaboration avec CAILLOL). *Bull. Soc. chim.*, **27**, p. 199.
 Extraction et dosage de la pipérine (en collaboration avec CAILLOL). *Bull. Soc. chim.*, **27**, p. 290.
 Fermentation ammoniacale des urines (avec CH. LIVON). *Bull. Soc. chim.*, **28**, p. 254.
- 1879.** Oxydation de l'acide formique et de l'acide oxalique par l'oxyde de cuivre ammoniacal. *Bull. Soc. chim.*, **32**, p. 277.
 Sur l'action oxydante de l'oxyde de cuivre; transformation directe de l'acide acétique en acide glycolique. *C. R. Ac. Sc.*, **89**, p. 525.
 De l'influence du phosphore à doses toxiques sur l'excrétion urinaire. *C. R. Ac. Sc.*, **89**, p. 990.
- 1880.** Combinaison d'hydrate de chloral et de camphre (avec IMBERT). *Bull. Soc. chim.*, **34**, p. 209.
- 1881.** Reconnaissance de l'alcool dénaturé (avec CORROX). *Bull. Soc. chim.*, **35**, p. 102.
 Combinaison moléculaire du camphre avec l'aldéhyde ordinaire. *Bull. Soc. chim.*, **36**, p. 650.
- 1882.** Chloruration du camphre; camphre dichloré. *Bull. Soc. chim.*, **37**, p. 454.
 Isomérisation du camphre dichloré. *Bull. Soc. chim.*, **38**, p. 8.
 Sur le camphre monochloré. *Bull. Soc. chim.*, **38**, p. 9.
- 1883.** Sur le camphre monochloré normal. *Bull. Soc. chim.*, **39**, p. 116 et 501.
- 1884.** Camphre chloronitré. *Bull. Soc. chim.*, **39**, p. 503.
 Formation de l'acétylène aux dépens de l'iodoforme. *Bull. Soc. chim.*, **41**, p. 106.
 Cas d'isomérisation du camphre chloronitré. *Bull. Soc. chim.*, **41**, p. 285.
 Camphre bromonitré. *Bull. Soc. chim.*, **42**, p. 69.
 Observations sur l'emploi des filtres de plâtre pour stériliser les liquides à ferment. *Bull. Soc. chim.*, **42**, p. 89.
- 1885.** Camphres chlorobromés; formation d'acide camphrique. *Bull. Soc. chim.*, **44**, p. 115.
 Recherche du sulfoconjugué de la fuchsine et des fuchsines ordinaires dans les vins. *Bull. Soc. chim.*, **44**, p. 611.
 Sur les propriétés réductrices du pyrogallol (avec LIXOSSIER). *Bull. Soc. chim.*, **44**, p. 110.
 Etude cristallographique sur les mono- et bisubstitués du camphre (avec J. MOREL). *Bull. Soc. chim.*, **44**, p. 161.
- 1886.** Recherche des fuchsines et leurs dérivés dans les vins. *Bull. Soc. chim.*, **45**, p. 235.
 Recherche des colorants azoïques dans les vins. *Bull. Soc. chim.*, **45**, p. 420.
- 1887.** Recherches des azoïques orangés et des jaunes dans les vins. *Bull. Soc. chim.*, **45**, p. 422.
 Sur deux camphres mononitrés isomériques dérivés du camphre ordinaire. *Bull. Soc. chim.*, **47**, p. 920.
 Camphre chloronitré isomère B. *Bull. Soc. chim.*, **47**, p. 926.
 Nouvel appareil pour le dosage de l'urée dans les liquides de l'organisme (avec HUGONENQ). *Bull. Soc. chim.*, **48**, p. 82.
 Principes cristallisés du santal rouge, la ptérocarpine et l'homoptérocarpine (avec HUGONENQ). *Bull. Soc. chim.*, **48**, p. 86.

1888. Sur les nitrocamphrates. *Bull. Soc. chim.*, **49**, p. 92.
Sur une prétendue réaction de la phloroglucine (avec HUGOUNENQ). *Bull. Soc. chim.*, **49**, p. 339.
Sur un dispositif pour le dosage d'azote total dans les substances organiques (avec HUGOUNENQ). *Bull. Soc. chim.*, **49**, p. 900.
Sur le dosage d'azote total dans les urines (avec HUGOUNENQ). *Bull. Soc. chim.*, **49**, p. 904.
1889. Sur la ptérocarpine et l'homoptérocarpine (avec HUGOUNENQ). *Bull. Soc. chim.*, **50**, p. 538.
Constitution et fonction acétonique du nitrocamphre. *Bull. Soc. chim.*, nouvelle série, **1**, p. 240.
Chlorhydrate de nitrocamphre. Formation d'un polymère par hydratation de camphotrinitrophénol. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 243.
Sur un nitrophénol, le camphonitrophénol isomérique avec le nitrocamphre. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 417.
Valeur antiseptique du camphonitrophénol. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 422.
Camphonitrophénates. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 423.
Ethers acétique et éthylique du camphonitrophénol. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 467.
Ethers phosphoriques du camphonitrophénol. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 469.
Ether benzoïque et phthalique du camphonitrophénol. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 471.
Transformation du nitrocamphre et du nitrosocamphre. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 558.
Sur l'emploi du permanganate de potassium pour reconnaître les impuretés des alcools. *Bull. Soc. chim.*, **1**, p. 700.
Action oxydante du nitrosocamphre sous l'influence de la lumière. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 199.
Nouvelles recherches sur la constitution du nitrocamphre (β) et du camphre chloronitré. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 706.
Sur le camphre monochloré par l'acide hypochloreux. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 710.
Sur un nouveau camphre monobromé obtenu avec l'acide hypobromeux. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 712.
Sur la constitution des dérivés monosubstitués du camphre. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 713.
Sur de nouvelles bases dérivées du camphre, les camphamines. *Bull. Soc. chim.*, **2**, p. 715.
1890. Sur les phénols sulfoconjugués dérivés du camphre. *Bull. Soc. chim.*, **3**, p. 678.
Sur les propriétés oxydantes et décolorantes des noirs. *Bull. Soc. chim.*, **3**, p. 786.
Nouvelles recherches sur les sulfophénols dérivés du camphre. *Bull. Soc. chim.*, **4**, p. 715.
Sur les vins de raisins secs et leur richesse en azote total (avec DUCHEN). *Bull. Soc. chim.*, **4**, p. 514.
1891. Sur la transformation pyrogénée des camphosulfophénols en homologues du phénol ordinaire. *Bull. Soc. chim.*, **5**, p. 651.
Sur les propriétés antiseptiques de l'améthylcamphophénolsufone. *Bull. Soc. chim.*, **5**, p. 649.
Emploi de la métaphénylène-diamine pour caractériser l'oxygène actif. *Bull. Soc. chim.*, **5**, p. 855.
Matière colorante violette dérivée de la morphine. Formule de la pseudo-morphine. *Bull. Soc. chim.*, **5**, p. 857.
Sur un violet de codéine. *Bull. Soc. chim.*, **6**, p. 905.

1892. Sur la formation synthétique de l'acétylène aux dépens du bromoforme. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 69.
Préparation de l'éther éthy'camphorique de saponification. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 244.
Sur une cétone nitrée dérivée des camphosulfophénols. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 251.
Sur les nouveaux dérivés de la méthylcamphonitrocétone. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 327.
Sur les propriétés tinctoriales de la méthylcamphonitrocétone et son groupement auxochrome. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 331.
1893. Sur la transformation de l'acide gallique en pyrogallol en présence de l'aniline. *Bull. Soc. chim.*, 7, p. 549.
Sur les sulfoconjugués du camphre et leurs dérivés propylnitrophénol et propylamidophénol. *Bull. Soc. chim.*, 9, p. 30.
Sur la constitution du camphre. *Bull. Soc. chim.*, 9, p. 38.
Action des alcoolates alcalins sur l'anhydride camphorique et quelques autres anhydrides; formation d'ortho-éthers camphoriques. *Bull. Soc. chim.*, 9, p. 90.
Sur l'anilide de l'acide gallique, ses éthers et ses sels. *Bull. Soc. chim.*, 9, p. 847.
Sur la gallanilide bismuthique. *Bull. Soc. chim.*, 9, p. 852.
1894. Sur l'action microbicide de la gallanilide. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 81.
Préparation de la gallo-*p*-toluide et de son dérivé triacétylé. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 82.
Matières colorantes oxindophénoliques dérivées de la gallanilide et de la gallo-*p*-toluide. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 85.
Sur la tribromogallanilide et son éther triacétylé. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 322.
Sur des laques bleues dérivées de la tribromogallanilide et sur quelques réactions bleues des polyphénols en présence des alcalis. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 496.
Réponse à M. H. SCAFF à propos de l'acide triacétylgallique. *Bull. Soc. chim.*, 11, p. 937.
1895. Recherche sur la stérilisation du lait et la fermentation lactique. *Bull. Soc. chim.*, 13, p. 502.
Infidélité des crémomètres pour apprécier la matière grasse dans les laits pasteurisés. *Bull. Soc. chim.*, 13, p. 500.
Sur les causes de la coloration et de la coagulation du lait par la chaleur : formation d'acide formique aux dépens du lactose. *Bull. Soc. chim.*, 13, p. 737.
Sur la composition des vins de Samos employés à la fabrication des vermouths (avec HUGOUNEQ). *Bull. Soc. chim.*, 13, p. 601.
1896. Sur la décomposition des acides-phénols dérivés du benzène et du naphthalène en présence des amines aromatiques. *Bull. Soc. chim.*, 15, p. 72.
Sur un nouveau mode de préparation synthétique de l'urée et des urées composées symétriques. *Bull. Soc. chim.*, 15, p. 714.
Sur un caractère distinctif de la fuchsine S. Sur la réaction de SCAFF. *Bull. Soc. chim.*, 15, p. 723.
Sur un nouveau mode de préparation de l'acide glycérique. *Bull. Soc. chim.*, 15, p. 763.
1897. Sur la distinction de la fuchsine S. et de la fuchsine ordinaire soumise à la réaction de SCAFF. *Bull. Soc. chim.*, 17, p. 496.
Sur l'acide cafétannique. *C. R. Acad. Sc.*, 124 p. 1458.
Transformation des phénols sulfurés dérivés du camphre en *o*-crésol dinitré. *Bull. Soc. chim.*, 17, p. 199.

- Sur la constitution du camphre et des phénols nitrés dérivés. *Bull. Soc. chim.*, **17**, p. 202.
- Sur quelques sels et dérivés de l'o-crésol dinitré. *Bull. Soc. chim.*, **17**, p. 204.
- Sur le ferment soluble oxydant de la casse des vins. *Bull. Soc. chim.*, **17**, p. 529.
- Sur la réaction de SCHIFF appliquée à quelques fuchsines substituées. *Bull. Soc. chim.*, **17**, p. 998.
- Sur quelques nouvelles urées aromatiques symétriques (avec MOREAU). *Bull. Soc. chim.*, **17**, p. 731.
- Action de l'acide sulfurique sur quelques urées aromatiques symétriques. Formation d'acides sulfoconjugués. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 21.
- Action de la pipéridine sur les éthers carboniques des phénols. Formation d'uréthanes aromatiques. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 80.
- 1898.** Sur des diméthanés aromatiques de la pipérazine. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 185.
- Sur de nouvelles diuréthanes de la pipérazine. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 764.
- Sur des uréthanes aromatiques de la conicine. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 188.
- Action de la diméthylpipérazine sur quelques carbonates phénoliques. Combinaisons phénoliques de la diméthylpipérazine. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 617.
- Sur un mode général de préparation des éthers carboniques mixtes de la série grasse et de la série aromatique (avec A. MOREL). *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 694.
- Sur quelques éthers carboniques mixtes phénoliques alcooliques. *Bull. Soc. chim.*, **19**, p. 767.
- 1899.** Transformation du carbonate d'o-crésol en un homologue de la phtaléine de l'o-crésol. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 70.
- Synthèse de l'acide parabanique. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 707, 1080.
- Action des hydrazines sur le carbonate de phénol. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 258.
- Sur la solanine des germes de pomme de terre et son produit de dédoublement, la solaudine (avec BRETTEAU). *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 258.
- Sur l'hématine. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 259.
- Sur l'hématine du sang et ses variations suivant les espèces animales. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 372 et 390.
- Action décomposante de l'eau sur les hémamines. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 247.
- Sur la solanine. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 428.
- Préparation des uréthanes aromatiques de la tétrahydroquinoléine (avec MOREAU). *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 11.
- Sur la diphenylcarbazide. *Bull. Soc. chim.*, **21**, p. 532.
- 1900.** Sur la préparation des carbazides. Action des hydrazines sur les carbonates phénoliques. *Bull. Soc. chim.*, **23**, p. 51.
- Sur la diphenylcarbazide symétrique (urée de la phénylhydrazine). Composés organo-métalliques de la diphenylcarbazone. *Bull. Soc. chim.*, **23**, p. 592.
- Sur la diphenylcarbazide, réactif très sensible de quelques composés métalliques : cuivre, mercure, fer au maximum, acide chromique. *Bull. Soc. chim.*, **23**, p. 701.
- Sur les propriétés tinctoriales de la diphenylcarbazone (avec SISLEY). *Bull. Soc. chim.*, **23**, p. 769.
- 1901.** Sur des combinaisons acides et alcooliques de la diphenylcarbazide. *C. R. Acad. Sc.*, février 1901.
- Sur la diphenylcarbodiimine. *C. R. Acad. Sc.*, février 1901.
- Sur les caractères fonctionnels de l'urée de la phénylhydrazine. *Bull. Soc. chim.*, séance du 1^{er} mars 1901.
- Sur l'énergie chimique de l'acide formique. *Bull. Soc. chim.*, séance du 1^{er} mars 1901.

PRINCIPAUX OUVRAGES ET ARTICLES SCIENTIFIQUES.

Sur la préparation des alcaloïdes (1873).

Recherches sur l'hématine (1875).

Sur les densités de vapeurs au point de vue chimique (1878).

Résumé analytique du cours de chimie organique (1890) et deuxième édition en collaboration avec le professeur ALBERT MOREL (1922).

Sur les dangers de l'emploi des insecticides à base arsénicale en agriculture. *Bull. Acad. Méd.*, 4-18 février 1908.

Les fraudes et leur répression. *La Grande Revue*, 25 avril 1908.

La préparation technique des experts chimistes. *Ann. des falsifications*, janvier 1910.

Les sciences médicales et la préparation du médecin praticien. *La Revue de Médecine*, octobre 1911.

La loi du 28 juillet 1912 et le prélèvement des échantillons des denrées alimentaires ou de boissons par les agents de la répression des fraudes dans les locaux particuliers des agriculteurs. *Ann. des falsifications*, octobre 1912.

Les mutualités maternelles. *La Grande Revue*, 10 novembre 1913.

Sur la réglementation du commerce et la vente des substances vénéneuses. *Bull. Acad. Méd.*, 16 novembre 1913.

Les pharmaciens militaires experts-chimistes de l'armée. *Bull. intern. répression des fraudes*, janvier 1915.

Les remèdes pratiques contre l'alcoolisme. *Revue politique et parlementaire*, 1915.

Les « similaires » de l'absinthe. *Ann. des falsifications*, mai-juin 1915.

Les besoins de l'enseignement supérieur et son rôle. *La Revue Bleue*, 1919.

Sur les origines de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon. *Lyon médical*, février-mars 1920.

Sur le projet de révision de la loi du 15 février 1902 sur la protection de la Santé publique. *Bull. Acad. Méd.*, 22 février 1921.

La législation de 1916 sur la vente et l'usage des substances vénéneuses demande-t-elle à être révisée ? *Bull. Acad. Méd.*, 1922, 88, p. 313.

A propos d'une affiche-réclame encourageant l'allaitement artificiel des nourrissons au détriment de l'allaitement maternel ou de l'allaitement au sein. *Bull. Acad. Méd.*, 10 juillet 1923.

Les empoisonnements alimentaires devant la loi et la jurisprudence. *Ann. des falsifications*, mai 1924.

Les intoxications alimentaires et la protection des consommateurs. *Ann. d'hyg. publique*, octobre 1924.

Y a-t-il nécessité de réviser la loi du 25 avril 1895 sur la préparation, la vente et la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues ? *Bull. Acad. Méd.*, 27 janvier 1925.

Le vin anormal, le vin naturel et le titre alcoolique. *Revue de viticulture*, 12 novembre 1925.

Sur la réforme des études médicales : discussion du rapport de MARCEL LABBÉ. *Bull. Acad. Méd.*, 5 et 26 avril 1927.

Sur les prescriptions légales de la protection maternelle et infantile dans l'industrie. *Chimie et Industrie*, mai 1928.

Où en sommes-nous des mesures légales pour réprimer les avortements criminels ? *La Revue philanthropique*, 15 mai 1928.

A propos du projet de loi sur la répression des fraudes dans le commerce des produits insecticides et fongicides. *Ann. des falsifications*, juin 1928.

La question des stupéfiants. *La Prophylaxie mentale*, 1928.

Sur la quatrième réunion de la Commission internationale permanente pour l'étude des maladies professionnelles. *Ann. d'Hyg.*, mai 1929.

- Sur le contrôle médical des chauffeurs ou conducteurs de voitures automobiles. *Bull. Acad. Méd.*, 3 février 1931.
- Sur les mesures préventives contre les accidents dus aux véhicules automobiles (avec M. TANON). *Ann. d'Hyg. publique*, juillet-août-septembre 1931.
- Le vin et l'hygiène alimentaire du soldat. *Bull. internat. du vin*, juillet 1931.
- Sur les liquides inflammables ou toxiques utilisés dans les salons de coiffure (avec G. BERTRAND). *Bull. Acad. Méd.*, 31 mars 1931 ; *La médecine du travail*, septembre 1931.
- Sur des mesures d'hygiène préventive à prendre dans les restaurants, salons de coiffure, etc. *Ann. d'Hyg.*, février 1932.
- Sur les mesures de protection contre l'incendie des dépôts d'hydrocarbures et des garages de voitures automobiles. *Ann. d'Hyg.*, mai 1932.
- L'hygiène et l'industrie des soies artificielles (avec A. MOREL et H. DE LEUW). *Chimie et Industrie*, août 1932.
- Sur une cause fréquente d'accidents professionnels de l'automobilisme : intoxication par le carburant, essence et alcool. *Bull. Acad. Méd.*, 28 décembre 1932.
- Les margarines et l'hygiène alimentaire. *Bull. Acad. Méd.*, 26 décembre 1933.
- Sur certaines précisions chimiques et toxicologiques nécessaires pour le thérapeute. *Lyon médical*, mai 1933.
- Sur la composition du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France et des Conseils d'Hygiène départementaux à l'occasion de la révision de la loi du 15 février 1902. *Ann. d'Hyg.*, février 1934.
-

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

ROCHES (CAMILLE). **Le matériel des industries chimiques**, 1 vol. 387 pages. *Collection de l'Encyclopédie de Chimie industrielle*; prix : 80 francs. BAILLIÈRE, édit., Paris, 1934. — Au cours des vingt dernières années, les techniques industrielles ont subi de profondes modifications. Les progrès réalisés ont été possibles, grâce à un matériel nouveau, dont la connaissance est indispensable à ceux qui sont en contact avec les réalités de la technique, ou même du laboratoire. Pour répondre en effet à certaines nécessités, il a fallu, dans beaucoup de cas, mettre au point de nouveaux matériaux, de nouvelles méthodes de travail, et les faits acquis peuvent souvent être transposés dans le domaine de la recherche pure.

L'ouvrage de M. ROCHES constitue à ce point de vue une excellente mise au point dans laquelle on trouvera la description d'appareillages divers.

Il suffit d'indiquer les têtes de chapitre pour faire ressortir le plan de l'ouvrage qui traite successivement des questions suivantes : les Matériaux, le Contrôle des opérations industrielles, le Transport des solides, des liquides et des gaz, le Traitement des produits solides.

Dans le premier chapitre relatif aux matériaux sont passées en revue les principales substances utilisables dans les circonstances les plus variées, depuis le bois, les mortiers, les poteries, etc., jusqu'aux métaux et aux alliages modernes. Les caractéristiques particulières à chaque cas sont soi-

gncusement indiquées, ce qui permet de préciser les incompatibilités et de définir les conditions d'emplois les plus favorables. C'est ainsi, par exemple, que pour les aciers inoxydables et pour l'aluminium on trouve, sous forme de tableaux très lisibles, les résultats d'études détaillées sur la corrosion par les agents les plus divers.

Le contrôle des opérations industrielles ne présente pas un moindre intérêt. L'auteur envisage successivement le contrôle des poids et des volumes, celui des températures, des pressions et des dépressions. Ce sont là des éléments utiles de travail, que l'on ne peut négliger dans une installation un peu importante.

Le chapitre III traite du transport des solides, des liquides et des gaz. Pour les solides, sont décrits de multiples dispositifs : transporteurs, élévateurs, distributeurs.

Pour les liquides, on relève les caractéristiques des siphons, robinets, joints des pompes, injecteurs, amorçeurs de monte-jus.

Enfin, pour le transport des gaz, sont décrits les divers modèles de pompes correspondant aux conditions d'emplois les plus variés.

Le dernier chapitre est relatif au traitement des produits solides. On envisage tout d'abord leur écrasage par concassage, broyage, puis la séparation des produits solides à partir de mélanges par tamisage, cyclone, entraînement par l'eau.

Le mélange des produits solides fait l'objet de la dernière partie.

Les enseignements de nos Facultés sont très chargés, et les maîtres ne trouvent plus aujourd'hui la possibilité de décrire en détail les appareils. Ce n'est pas parce qu'ils en perdent de vue l'importance, mais c'est qu'étant obligés d'alléger leurs programmes, ils pensent que le futur technicien, muni d'une bonne formation générale, résoudra facilement les problèmes qui se présenteront à lui, grâce aux documentations mises à sa disposition.

L'ouvrage technique de M. Rochas répond à ce besoin. Il a été écrit pour les manipulateurs qui, à toutes les échelles de l'expérimentation ou de la production, ont à résoudre des problèmes d'appareillage. Il peut rendre service aux multiples branches de l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi nous le signalons comme utile.

A. DAMIENS.

SEYEWETZ (J.). Les nouvelles méthodes d'analyse. La lumière de Wood. 1 vol. in-8°, 251 pages, 24 figures, prix : 30 francs. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1934. — Depuis la découverte du phénomène de fluorescence, un très grand nombre de travaux ont été entrepris pour utiliser ce phénomène dans l'analyse des principes immédiats, des matières premières, en biologie, en médecine et dans toutes les branches de l'industrie. Cet effort de généralisation d'une méthode rapide, d'application commode, surtout depuis les nombreux progrès techniques réalisés dans la fabrication des lampes à rayons ultra-violet, a été, dans bien des cas, couronné de succès; dans d'autres, au contraire, les résultats obtenus ne peuvent renseigner de façon certaine sur l'authenticité des produits à examiner.

Suivant un plan très rigoureux, l'auteur étudie successivement les applications de la lumière de Wood aux différentes sciences (Chimie minérale et organique, Pharmacie, Botanique, Hydrologie, Biologie, Médecine, Bactériologie), dans l'industrie, en alimentation, dans les expertises judiciaires, administratives et artistiques. On trouve, dans tous ces chapitres, non seulement un exposé succinct des principaux travaux ayant trait au sujet, mais un judicieux examen critique des résultats obtenus, rendu plus précieux par la haute compétence de M. SEYEWETZ en cette matière.

Ce petit livre, d'un format réduit, rédigé avec un constant souci de concision dans une langue claire et précise, s'adresse à ceux qui, sans compétence spéciale en physique, ont besoin de s'initier à une technique dont l'usage tend à se répandre de plus en plus. En même temps que la description des appareils en usage, de certains montages commodes, et de l'énumération détaillée des différents domaines déjà explorés, le lecteur trouvera d'utiles indications sur les limites d'application de la méthode et les précautions à observer dans son emploi.

M.-Th. FRANÇOIS.

LABBÉ (M.) et FABRYKANT (M.). Le phosphore. Techniques chimiques. Physiologie. Pathologie. Thérapeutique. 4 vol. grand in-8°, 393 pages, Paris, 1933. Prix, broché : 55 francs. MASSON et C^{ie} édit. — Le livre que MM. LABBÉ et FABRYKANT ont consacré au phosphore est conçu suivant une formule neuve et originale. A mi-chemin entre la chimie et la médecine, et plus exactement, passant de l'une à l'autre de ces sciences, suivant les besoins de leur exposé, les auteurs y ont rassemblé les notions acquises sur le phosphore dans la physiologie et la pathologie.

L'ouvrage débute de la façon la plus logique par le rappel des notions de chimie biologique indispensables à la compréhension des mutations organiques de l'élément envisagé. Puis on passe très vite aux sources naturelles du phosphore aliment et aux destinées immédiates de ses différentes formes dans l'organisme. On envisage ensuite la question de savoir comment l'élément s'y répartit et particulièrement quel rôle prépondérant il est appelé à jouer dans le muscle au cours du métabolisme glucidique.

Le problème du besoin minimum d'entretien, problème qui se pose de façon plus ou moins complexe pour les éléments comme pour les principes immédiats du régime, nous amène à l'appréciation du métabolisme phosphoré et à l'établissement du bilan d'entrée et de sortie.

Un court chapitre est consacré aux faits bien établis concernant le rôle physiologique du phosphore. Un autre, plus important, développe la question de l'évolution des composés phosphorés des tissus, la question des phosphatases et celle de la synthèse des composés phosphorés tissulaires (phosphatèse).

Nous arrivons ensuite au phosphore sanguin, sujet d'études envisagé avec un soin particulier par les auteurs. Les différentes formes organiques et minérales sont tour à tour examinées et les techniques de dosages décrites avec soin. Il convient, à ce propos, de souligner l'importante contribution des auteurs au perfectionnement de ces techniques et à la connaissance des variations physiologiques et pathologiques des différentes formes du phosphore sanguin.

MM. LABBÉ et FABRYKANT s'étendent sur les variations physiologiques et expérimentales de la phosphorémie; ils étudient avec soin le processus d'excrétion, l'élimination rénale et l'élimination intestinale, les différentes causes capables de modifier cette excrétion.

Les circonstances pathologiques variées où le phosphore est appelé à jouer quelque rôle plus ou moins immédiat, ou au cours desquelles ses mutations sont troublées, font l'objet d'une importante partie de ce livre : rachitisme et vitamine D, tétanie, acromégalie; maladies osseuses; maladies du sang et des organes hémapoïétiques; diabète, affections du foie, des reins, etc. Enfin, l'ouvrage se termine sur un court chapitre consacré aux utilisations thérapeutiques du phosphore.

Le livre de MM. LABBÉ et FABRYKANT est à la fois le fruit de longues recherches bibliographiques et l'exposé de travaux personnels; le lecteur,

même s'il n'appartient pas au milieu médical, en appréciera l'ordonnance, et surtout le bel effort de synthèse et d'érudition qu'il révèle.

J. LAVOLLAY.

GUGGENHEIM (M.). Les amines biologiques. Traduction française par A. BERTHELOT, A.-R. PRÉVOT et G. KARL. 1 vol. in-8°, xvi-734 pages. Prix : 130 francs. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1934. — Les nombreux biochimistes français qui connaissaient l'œuvre magistrale du savant professeur de Bâle souhaitaient de voir paraître une traduction française de ses *Amines biologiques* : leur vœu est maintenant exaucé et, grâce à MM. BERTHELOT, PRÉVOT et KARL, ils ont à leur disposition cette encyclopédie des amines biologiques, plus complète même que l'édition allemande, étant donné qu'elle contient un exposé des progrès de la biologie durant les sept années (1927-1934) qui se sont écoulées entre la publication de cette édition et sa présente traduction. Le traducteur, chose aussi rare que précieuse, s'est efforcé d'être le collaborateur de l'auteur.

Au début de l'ouvrage est donnée une classification des amines biologiques; elle détermine l'ordre dans lequel ces substances ont été étudiées, avec tous les développements désirables : alcoylamines; oxyalcoylamines ou alcalamines (choline, muscarine, sphingosine, etc.); alcoyléamines (neurine, allylamine); diamines (putrescine, cadavérine, ornithine, lysine); composés de la guanidine (y compris l'arginine, la créatine et la créatinine); combinaisons de l'imidazol; bétaines et acides ω -aminés; phénylamines (éphédrine, tyramine, adrénaline, etc.); indoléthylamines; amines biologiques de constitution inconnue, et enfin thyroxine.

En outre, l'index bibliographique, déjà très important dans l'édition allemande, comprend ici 180 pages : c'est qu'il a été accru de plus de 900 références de publications françaises, ainsi que des indications relatives aux travaux parus de 1928 à 1934.

Il serait présomptueux de notre part de refaire l'éloge de cette édition française, excellemment préfacée par le professeur MARC TIFFENEAU, et nous ne saurions mieux faire que citer les paroles mêmes du D^r A. BERTHELOT, à la fin de l'introduction à ce volume : « Nous espérons qu'en dépit de ses imperfections, cette édition française de l'ouvrage de M. GUGGENHEIM rendra quelques services aux travailleurs de nos laboratoires et qu'elle attirera l'attention de nombreux chercheurs sur l'intérêt particulier que présente l'étude des amines biologiques. Pour ma part, j'estime qu'il est très regrettable que l'on continue, en France, à délaisser encore quelque peu, — sauf en ce qui concerne les problèmes d'ordre pharmacodynamique ou thérapeutique, — une partie de la chimie biologique dont les progrès ont tant d'importance. ... Je voudrais pouvoir communiquer au lecteur un peu de l'enthousiasme que j'ai toujours éprouvé pour les recherches que nécessite l'exploitation de ce vaste domaine. »

Nous nous permettrons d'ajouter, et ce sera son plus bel éloge, qu'il y a parfaitement réussi.

P. BOURCET.

LECLERC (HENRI). Les légumes de France, leur histoire, leurs usages alimentaires, leurs vertus thérapeutiques. 1 vol in-8°, 2^e édition, 282 pages. Prix : 18 francs. AM. LEGRAND, édit. Paris, 1934. — Je ne crois pas qu'aucun des ouvrages du D^r H. LECLERC procure un plaisir plus élevé que la lecture de celui-ci. L'érudition, le charme de la présentation, le nombre d'anecdotes, de citations si bien ordonnées, les conclusions d'ordre alimentaire, diététique et même thérapeutique, font de ce livre un document accessible et attachant pour toute personne instruite.

Qui ne s'intéresserait à l'histoire de l'origine et de l'introduction de la Pomme de terre en Europe, depuis sa découverte par les Espagnols au xvii^e siècle et sa vulgarisation par PARMENTIER cent cinquante années plus tard?

Et le chapitre des petits pois :

Dussent-ils dans mon corps se pourrir mille fois,
Je prétends en manger avant tous les bourgeois!

Puis celui de la lentille, du haricot, du cardon, cher aux Lyonnais, de l'artichaut, à qui l'on vient de découvrir tant de vertus curatives, comme si ce n'était pas assez des vertus culinaires.

Je ne parlerai pas de l'ail, car, comme le dit J. MÉRY :

Tout ce qui porte un nom dans les Livres antiques,
Depuis DAVID, ce roi qui faisait des cantiques
Jusqu'à NAPOLÉON, empereur du Midi.
Tout a dévoré l'Ail, cette plante magique...

Cette deuxième édition, avec de nombreuses additions, est encore plus attrayante.

A côté d'analyses appuyant par leur rigueur scientifique les usages millénaires, on trouve des recettes culinaires, des aperçus gastronomiques, des notions diététiques utiles, d'autant plus utiles que nous vivons à l'époque des « régimes » auxquels finalement s'ajoute « l'action thérapeutique », ce qui n'est pas à dédaigner, car, si la phytothérapie a repris une place méritée dans la thérapeutique, le D^r LECLERC a droit à des félicitations très légitimes pour la sincérité qu'il a apportée dans ses livres à la défendre.

Lettrés, gastronomes, diététiciens, thérapeutes liront et reliront avec plaisir cet aimable et savant petit ouvrage.

EM. PERROT.

CHEVALIER (AUG.). **Michel Adanson, voyageur, naturaliste et philosophe.** 1 vol. in-8°, 472 pages, avec 2 portraits et 3 planches hors texte. LAROSE, édit., Paris, 1934. — Le professeur AUGUSTE CHEVALIER vient de faire paraître un remarquable petit ouvrage sur MICHEL ADANSON, un des plus grands botanistes de la fin du xviii^e siècle (1727-1806), dont l'œuvre considérable est peu connue. Membre de l'Académie des Sciences avant l'âge de trente ans, ADANSON aurait pu s'imposer dans la science si ses idées et son caractère n'avaient éloigné de lui la plupart des savants; d'autre part, très personnel, il ne sut vers la fin de sa carrière s'adapter ni au progrès, ni au milieu, ce qui a beaucoup nui à l'expansion de son œuvre.

Quoi qu'il en soit, c'est par milliers qu'il a décrit, et des minéraux, et quantité d'espèces animales ou végétales; ses découvertes ne furent connues et appréciées que par un petit nombre de spécialistes comme CUVIER; il fut même souvent pillé par la génération suivante, qui s'appropriait la plupart de ses concepts géniaux sans jamais le citer.

Envoyé au Sénégal très jeune, il y séjourna quatre ans (1749-1753), et adressa à M. DE RÉAUMUR de vastes collections; son herbier est conservé au Muséum de Paris et M. AUGUSTE CHEVALIER a obtenu de son descendant direct, M. DE ROCQUIGNY-ADANSON, l'autorisation de fouiller les archives du château de Baleine où AGLAÉ ADANSON, fille du grand botaniste, avait réuni, après la mort de son père, de nombreux manuscrits et collections.

L'ouvrage fort intéressant de M. AUG. CHEVALIER est une mise au point critique des importants travaux de celui que BAILLON, en 1876, soixante-huit ans après sa mort, qualifiait d'homme d'un immense génie et dont

l'œuvre « qui s'intercale entre celles de TOURNEFORT et BUFFON d'une part, de LAMARCK et CUVIER de l'autre, constitue un des plus beaux fleurons de la science française au XVIII^e siècle ».

Ce qu'il convient d'ajouter ici, et qui est généralement ignoré, c'est que MICHEL ABANSON est le fondateur de la génétique appliquée à l'agriculture: il avait réuni une collection de 500 variétés de blés et d'orges, qu'il cultivait tous les ans et dont les échantillons sont dans son herbier.

EM. PERROT.

BACHRACH (M^{lle} E.). **Cours d'introduction à l'étude des phénomènes vitaux.** Fasc. I, 1 vol. 126 pages, G. PATISSIER édit. Trévoux, 1933. — Cet ouvrage est, comme l'indique l'auteur, l'image fidèle du cours qu'elle présente à la Faculté des Sciences de Lyon. Elle s'est proposé d'y donner aux élèves les notions nécessaires à la compréhension de la physiologie, de la chimie biologique et de la pharmacologie modernes. Dans l'état actuel de l'évolution scientifique, où les théories se présentent à nous sous un jour sans cesse modifié, où des faits inattendus surgissent constamment, il est, en effet, nécessaire de montrer aux élèves, au début de leurs études, que la science doit être envisagée non pas sous un aspect en quelque sorte « figé », mais bien sous une forme vivante en perpétuel renouvellement. L'auteur a donc choisi, parmi les données nouvellement acquises, un certain nombre de faits simples qu'elle a exposés avec clarté; notons qu'un grand nombre de ces faits ont été acquis soit par l'auteur, elle-même, soit par H. CARDOT, lors de leur collaboration avec le grand savant CHARLES RICHET, et depuis. Nous ne saurions mieux faire que de donner ici les principales têtes de chapitre de cet ouvrage:

« L'être vivant et le milieu. Structure de la matière. Radiations et phénomènes biologiques. Rôle de l'eau dans les phénomènes biologiques. Électrolytes et non-électrolytes. Pression osmotique. La réaction du milieu. Action des sels minéraux. Perméabilité cellulaire. »

Seul, le premier fascicule de cet ouvrage est édité à l'heure actuelle; il est à souhaiter que les autres fascicules le suivent de près.

J. RÉGNIER.

REYNAUD (GEORGES). **Contribution à l'étude de la glycémie et du « *Juglans regia* ».** Thèse Doct. Méd. Lyon, 112 pages. Imprimerie intersyndicale lyonnaise, 1932. — L'auteur a remarqué que les feuilles de noyer, sous forme d'infusé, améliorent l'état de certains diabétiques. Dans sa thèse, élaborée à l'École du Service de Santé militaire, à Lyon, et à l'hôpital militaire de Vichy, il a donc étudié, chez le lapin, l'action du noyer sur la glycémie et la glycogénèse.

Ce travail débute par des généralités sur les glucides et la glycémie, sur le rôle du pancréas et le rôle du foie dans l'équilibre glycémique, ces deux chapitres de la physiologie ayant beaucoup évolué au cours des dernières années; mais le rein, les surrénales, les glandes génitales, l'hypophyse, la glande thyroïde, les parotides, le système nerveux ont aussi, dans le mécanisme des glucosuries, une part que M. G. REYNAUD s'est efforcé de définir.

Il résume ensuite l'histoire botanique du noyer, ses emplois thérapeutiques dans la scrofule, la tuberculose, le diabète. L'examen chimique des feuilles a indiqué la présence d'un tanin (acide nucitannique), d'une naphthoquinone (juglone ou nucine), de juglandine, d'inosite, d'une essence, etc. L'auteur donne des dosages de l'humidité, du phosphore total, du magnésium, du calcium et du potassium.

L'influence de l'extrait alcoolique de feuilles fraîches de noyer et de l'infusé aqueux de feuilles sèches, administrés au lapin par voie sous-cutanée, a été déterminée en dosant le glucose dans le sang à l'aide de la technique de BAUDOUIN et LEWIN, modifiée par FLEURY et MARQUE (1929). Mais, tandis que l'infusé détermine de l'hypoglycémie, surtout chez les animaux neufs, l'injection d'extrait, au contraire, élève le taux du sucre sanguin; ceci paraît dû, au moins en partie, à ce que l'extrait est beaucoup plus riche en tanin que l'infusé. Il est vraisemblable aussi que l'administration de cet extrait par la voie gastrique ne produirait pas le même effet. Enfin, chez des malades soumis à la cure de Vichy en même temps qu'à l'ingestion, matin et soir, d'une dose, à la vérité assez faible, d'extrait de feuilles de noyer, on a parfois observé une amélioration de la glycémie, plus souvent une diminution de la glycosurie, mais l'auteur conclut prudemment que le noyer ne semble pas avoir eu d'influence sur la fonction glycogénique du foie.

En résumé, si, en raison de la complexité du problème envisagé et de la difficulté d'interprétation des expériences portant sur la glycémie, l'explication de l'effet thérapeutique chez l'homme n'a pu être établie, il n'en reste pas moins que ce travail consciencieux a permis de préciser l'action, sur l'organisme animal, de l'injection sous-cutanée des préparations de noyer.

R. WEITZ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie générale.

Sur la solubilisation et la solubilité dans les dissolvants organiques usuels de quelques sels de l'acide camphocarbo-nique. PICON (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 8^e s., 13, p. 185-233.

B. G.

Sur les conditions de fixation de SbO^2H par quelques mono-acides-monoalcools. VOLMAR et DUQUÉNOIS. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 44, p. 599. — Les acides-alcools α sont seuls susceptibles de donner des émétiques; la fixation de SbO^2H est maximum quand la moitié de l'acide est salifiée. La facilité pour un acide-alcool de s'émétiser croît de la fonction alcool primaire à la fonction alcool tertiaire. La courbe de la réaction est une courbe d'éthérification.

P. C.

Méthode générale de préparation des di- et triarylacétonitriles. HOCH (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 45, p. 770. — Les nitriles bromés $Ar.CHBr.CN$ et $Ar^2CBr.CN$ se condensent aisément avec les carbures aromatiques et leurs dérivés, en présence de chlorure d'aluminium, pour donner avec d'excellents rendements des diarylacétonitriles ou des triarylacétonitriles symétriques ou mixtes.

P. C.

Sur les combinaisons de la spartéine et des acides barbituriques substitués cycliques. MERCIER (F.) et MERCIER (L.-J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 46, p. 941. — La spartéine donne avec les acides barbituriques substitués cycliques des composés d'addition dont seuls les complexes neutres constituent des produits définis.

P. C.

Sur l'hydrogénation catalytique de l'anhydride trifluoracétique et sur l'alcool trifluoré. SWARTS (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 22, p. 1261. — L'hydrogénation de l'anhydride trifluoracétique par l'hydrogène sous pression, en présence de noir de platine, fournit principalement du trifluoracétate de trifluoréthyle, accompagné d'alcool trifluoré, d'acide trifluoracétique et de trifluoréthane. Le trifluoracétate de trifluoréthyle est saponifié très rapidement au contact de l'eau, même à froid, ce qui permet d'obtenir aisément l'alcool trifluoré. Celui-ci est un liquide bouillant à 74°05; il est miscible à l'eau en toutes proportions; il ne se combine pas au chlorure de calcium.

P. C.

Préparation du phénylacétylcarbinol et de quelques-uns de ses éthers-oxydes. DARMON (M^{lle} M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 22, p. 1328. — Le chlorure de benzyle magnésium réagit régulièrement sur le nitrile glycolique pour donner le phénylacétylcarbinol C⁶H⁵. CH². CO. CH²OH. Trois éthers-oxydes de ce cétoal, les éthers-oxydes méthylique, éthylique et benzylique ont été obtenus, les deux premiers à partir du méthoxy et de l'éthoxyacétonitrile, le troisième à partir de la benzyloxyacétamide.

P. C.

Sur les conditions de fixation de SbO²H par quelques mono-acides-monoalcools aromatiques. DUQUÉNOIS. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 22, p. 1335. — Dans la série aromatique comme dans la série grasse, seuls les acides-alcools α sont susceptibles de donner des émétiques par fixation de SbO²H. L'influence de la nature de la fonction alcool est encore plus grande dans la série aromatique que dans la série grasse; les acides-alcools tertiaires ont vis-à-vis de SbO²H une affinité beaucoup plus grande que les secondaires.

P. C.

Oxydation de l'acide urique en présence de glycocole. FRÈREJACQUE. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 22, p. 1337. — Quand on oxyde (par le permanganate) l'acide urique en présence de glycocole, la molécule de glycocole peut s'unir à un terme intermédiaire de l'oxydation de l'acide urique; l'auteur a pu isoler de l'isoallantoylaminoacétate de potassium. Ces faits suggèrent la possibilité d'une intervention des acides aminés dans le métabolisme de l'acide urique.

P. C.

Sur les sulfures de titane. PICON. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 23, p. 1415. — Par l'action de l'hydrogène sulfuré sec, à haute température, soit sur l'oxyde de titane, soit sur un sulfure moins sulfuré, l'auteur a isolé trois nouveaux sulfures de titane S⁴Ti², S³Ti² et S²Ti², et reproduit le composé S²Ti² déjà connu.

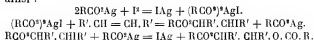
P. C.

Sur la condensation de l'acide benzylpyruvique avec le cyanure de benzyle. CORDIER (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 23, p. 1427. — L'acide benzylpyruvique se condense avec le cyanure de benzyle en milieu alcalin et hydroalcoolique pour donner un nitrile-acide alcool tertiaire C⁶H⁵. CH(CN). C(OH)(COOH). CH². CH². C⁶H⁵. Le diacide correspondant ne paraît pas stable; il se déshydrate avec départ de la fonction alcool tertiaire et transformation en anhydride d'un diacide éthylénique. Ce dernier s'isomérise par la potasse en un second acide éthylénique auquel correspond un nouvel anhydride, isomère du premier.

P. C.

Sur le produit résultant de l'action de l'ammoniac sur le pentachlorure de phosphore. MOUREU (L.) et ROCQUET (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 25, p. 1643. — L'action de l'ammoniac sec sur le pentachlorure de phosphore maintenu à -50° fournit le corps A, dont la formule est PN^{H}_4 , et qui paraît être un diimidoamidure $\text{P}(\text{NH})^2\text{NH}^2$. Le corps A, chauffé dans le vide à $350-400^{\circ}$, perd peu à peu de l'ammoniac et laisse finalement du phospham PN^{H}_2 . Si l'on poursuit le chauffage dans le vide du phospham jusqu'à 700° , il se fait un nouveau dégagement d'ammoniac, puis on voit apparaître de l'azote et du phosphore; ceci conduit à penser que le phospham s'est partiellement décomposé en ammoniac et azoture de phosphore P^2N^2 .
P. C.

Sur les complexes halogénoargentiques des acides carboxylés. PRÉVOST (C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 25, p. 1661. — La réaction signalée précédemment de l'iode sur le benzoate d'argent n'est spécifique ni de l'ion benzoyle, qui peut être (avec de moins bons rendements) remplacé par un acétoyle, ni de l'iode, qui peut être remplacé par le brome. Les complexes formés peuvent réagir sur la liaison éthylénique pour donner des éthers-sels d' α -glycols. La suite des réactions peut se formuler ainsi :



P. C.

Chimie biologique.

Les pigments de la bile obtenue par tubage duodénal. Leur importance dans le diagnostic des cholécystites. ROYER (M.), *Presse médic.*, 14 janvier 1933, 41, n° 4, p. 74-76. — Quand la relation augmentation bilirubine augmentation urobiline est supérieure à l'unité, il s'agit d'un cas normal; il y a infection si le chiffre est inférieur à 1. Il est important de répéter les tubages pour avoir une confirmation des résultats.
R. R.

Rôle des graisses dans l'utilisation des protéines. Explication de l'action bienfaisante des aliments gras dans les maladies cachectisantes. MAIGNON (F.). *Presse médic.*, 19 avril 1933, 41, n° 31, p. 625. — Les graisses ne sont pas seulement des « apporteurs d'énergie », comme c'est le cas pour les glucides, mais de véritables modificateurs qualitatifs de la nutrition, intervenant comme les vitamines; elles favorisent la protéo-synthèse et le métabolisme azoté; ainsi s'expliquent les bons effets de l'huile de foie de morue et des aliments gras dans les états cachectisants.
R. R.

Sur la forte auto-agglutinine du sang dans certaines maladies périphériques. LE GOFF (J.-M.). *Presse médic.*, 19 avril 1933, 41, n° 31, p. 628. — Les japonais SEISHIRO IWAI et NIN MEISAI ont donné une hypothèse nouvelle à l'étiologie de la maladie de RAYNAUD : elle serait causée par la présence dans le sang d'une puissante auto-agglutinine, capable de déterminer dans les capillaires, sous l'influence du froid, la formation de caillots qui bloquent le cours du sang.
R. R.

Indice chromique résiduel. Nouveau test d'insuffisance glycolytique. POLONOVSKI (MICHEL) et WAREMBOURG (HENRI). *Presse médic.*, 17 mai 1933, **41**, n° 39, p. 793-796. — Explorant le carbone total plasmatique, les auteurs s'aperçoivent que le carbone des différents éléments dosables ne représente pas la moitié du carbone total. Le carbone indosé n'est pas lié au sort de l'azote indosé. Le dosage se fait par oxydation chromique : le plasma centrifugé est privé de ses albumines et lipides par défécation à l'acide tungstique, le filtrat est laissé au bain-marie bouillant une heure avec une quantité connue de liqueur sulfochromique N/10 en bichromate, l'excès est titré par iodométrie et hyposulfite en présence d'empois d'amidon; on a ainsi l'*indice chromique total* du plasma; or, 1 gr. de glucose utilise pour s'oxyder 1 cm³ 33 de bichromate N/10, on calcule alors l'*indice chromique glucosique*, lequel est toujours très inférieur au premier indice; la différence est l'*indice chromique résiduel*. Il est l'image de produits ternaires (et non uréiques) du métabolisme glucidique. On peut conclure que tout indice chromique résiduel supérieur à 0,60 (en dehors de l'état urémique) révèle un trouble du mécanisme glycorégulateur. R. R.

L'intoxication d'origine intestinale. CHIRAY (M.) et BAUMANN (J.). *Presse médic.*, 3 juin 1933, **41**, n° 44, p. 890. — Les perturbations qu'engendrent les stases intestinales chroniques s'expliquent soit par l'intoxication, soit par l'infection, soit aussi par les déséquilibres secondaires réflexes et réactions vago-sympathiques. Les variations de la flore intestinale ont surtout des effets biochimiques, elles engendrent des corps toxiques, susceptibles de devenir nocifs toutes les fois qu'interviennent des facteurs secondaires favorisant leur absorption et leur passage dans le sang. Les auteurs établissent le syndrome de toxémie iléo-typhlo-colique en étudiant la formation des poisons endogènes, les réactions de défense de l'organisme contre eux, le mécanisme de leur absorption et les manifestations cliniques qui peuvent leur être rapportées. R. R.

L'émotion, facteur de déséquilibre humoral. JOLTRAIN (E.). *Presse médic.*, 7 juin 1933, **41**, n° 45, p. 905. — L'auteur étudie la signature sanguine du choc émotionnel : numération des leucocytes (tombés de 5.800 à 2.600), tension artérielle (tombée de 14 à 11), temps de coagulation, réflexe oculo-cardiaque et signale les très nombreuses dermatoses et migraines qui relèvent étiologiquement de l'émotion-choc. R. R.

Le mucus gastrique et son rôle protecteur. Importance physiologique et thérapeutique des mucines. MONCEAUX (R. H.) et FONTAINE (R.). *Presse médic.*, 10 juin 1933, **41**, n° 46, p. 927. — Pansement réellement physiologique, la mucine pure, neutre et stérile, très riche en azote, indigestible, active à petites doses, calme instantanément les brûlures hyperchlorhydriques. R. R.

Étude sur les effets biologiques des ultra-pressions. Action des pressions très élevées sur les protéides. BASSET (J.), MACHEBŒUF (M.) et SANDOR (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 45, p. 796. — Les pressions très élevées modifient les protéides du sérum sanguin en provoquant la gélification de celui-ci. Les globulines seules sont gélifiées aux pressions atteintes (13.500 atmosphères). Les modifications paraissent être de nature physique. P. C.

Sur la chlorocruorine cristallisée. FOX (H. M.) et ROCHE (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 46, p. 874. — Les auteurs ont obtenu à l'état cristallisé la chlorocruorine, pigment respiratoire de certains Annélides Polychètes. La chlorocruorine renferme plus de soufre et plus de fer que l'hémoglobine; la proportion de protéine combinée à l'hématine y est probablement moins forte. P. C.

Le rôle des vitamines B dans l'utilisation des glucides par l'organisme du pigeon. Influence comparée de quelques hexoses et de quelques disaccharides (holosides) incorporés dans des régimes renfermant 66 % de glucides. LECOQ (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 20, p. 1455. P. C.

Sur le phosphore de la fécule de pommes de terre. POSTERNAK (T.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 20, p. 1457. — Les recherches de l'auteur montrent que l'acide phosphorique de l'amidon est fixé directement sous forme d'éther à l'un des chaînons du polysaccharide. P. C.

Diétotoxiques et protection du foie par l'équilibre alimentaire. MOURIQUAND (G.) et BERNHEIM. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 20, p. 1459. — Des expériences antérieures ont montré que l'huile de foie de morue, ostéotrophique en présence d'un régime équilibré, devient ostéodystrophique en présence d'un régime déséquilibré; d'où le nom de *diétotoxiques* donné à des substances se comportant comme des toxiques dans le cas d'un déséquilibre alimentaire. Les recherches actuelles montrent que des animaux soumis au régime déséquilibré additionné d'huile de foie de morue présentent des lésions de dégénérescence graisseuse du foie, alors que ces lésions sont exceptionnelles chez les animaux soumis à un régime équilibré additionné d'huile de foie de morue. P. C.

Urologie.

Sur une forme d'élimination de l'acide urique. RANGIER (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **196**, n° 19, p. 1441. — L'auteur avait déjà montré que l'acide urique était éliminé par l'urine sous forme d'un uréide complexe, se dissociant sous l'influence de l'hyposulfite de cuivre en milieu alcalin, en urate monocuivreux insoluble et un dérivé organique du cuivre soluble. Or le charbon animal possède la propriété de fixer l'uréide par adsorption; l'uréide est ensuite libéré du noir par les lessives alcalines diluées. Par évaporation d'une solution ammoniacale d'épuisement du noir, il se forme un précipité d'urate acide d'ammonium. Une nouvelle évaporation de la liqueur filtrée donne des cristaux qui représentent le radical de conjugaison; ces cristaux s'identifient avec le glyccolite. L'acide urique est donc éliminé par l'urine sous forme d'un dérivé où il est conjugué avec le glyccolite. P. C.

Une méthode pour l'estimation quantitative des composés d'indoxyle dans l'urine. A method for the quantitative estimation of indoxyl compounds in urine. SHARLIT (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **99**, n° 2, p. 537. — Il est possible de doser les dérivés de l'indoxyle dans l'urine par colorimétrie, en s'appuyant sur la formation d'un pigment indoxyl-thymolique rouge pourpre. L'excrétion d'indoxyle chez l'homme normal est d'environ 40 à 150 milligr. par vingt-quatre heures. R. L.

La teneur en cuivre des urines d'individus normaux. The copper content of urine of normal individuals. RABINOVITCH (I. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 2, p. 479. — Le cuivre paraît se trouver de façon constante dans les urines de l'homme normal. Les proportions varient, d'après les dosages effectués par l'auteur, de simples traces à 0 milligr. 4 par litre et de simples traces à 0 milligr. 07 par vingt-quatre heures. L'ingestion de sels de cuivre augmente considérablement le taux de cuivre excrété.

R. L.

La composition de l'urine de souris blanche. The composition of the urine of white mice. PARFENTJEV (I. A.) et PERLZWEIG (W. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 2, p. 551. — L'urine de souris blanche est assez mal connue, quoique ce petit animal soit fréquemment utilisé pour les recherches de laboratoire. Elle apparaît comme très concentrée ($D = 1,045$ à $1,064$), acide ($pH = 5,3$), riche en urée et en une protéine du type chondromucoïde (4,15 % d'urée et 1,52 % de protéine); on y trouve en outre, parallèlement, la créatine et la créatinine.

R. L.

Une méthode pratique pour la détermination simultanée du lactose et du glucose dans l'urine. A practical method for the simultaneous estimation of lactose and glucose in urine. KLEINER (I. S.) et TAUBER (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **100**, n° 3, p. 749. — La méthode proposée permet de doser colorimétriquement, d'une part, les hexoses et, d'autre part, la totalité des sucres réducteurs. Il est ainsi possible de déterminer la proportion de lactose présente dans une urine reufermant également du glucose.

R. L.

Sur une urine à mucine vraie. FLEURY (P.) et DUFAU (E.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934, 8° s., **43**, p. 447.

B. G.

Bilan acido-basique urinaire. CHATRON (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8° s., **45**, p. 310.

B. G.

Albumine et pseudo-albumine dans les urines. PECKER (H.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1932, 8° s., **45**, p. 48. — Il résulte des observations de l'auteur qu'il est indispensable, quand on recherche la présence de l'albumine urinaire, d'aciduler l'urine portée à l'ébullition avec quelques gouttes d'acide acétique dilué ou mieux d'acide nitrique, lorsque celle-ci n'a pas troublé par la chaleur. L'addition d'un acide à froid risque de laisser passer la pseudo-albumine ou d'occasionner un trouble dû à l'acide urique que ne peuvent séparer la filtration ou la centrifugation. Dans certains cas graves la présence de pseudo-albumine en quantité importante est d'un pronostic grave; celle-ci résultant très probablement d'une lyse importante de cellules annoncerait une altération rapide du parenchyme rénal.

B. G.

Six observations anatomo-cliniques d'albuminurie massive chez les tuberculeux pulmonaires chroniques. Néphrite. Amylose. Néphrose. BETHOUX (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 62.

R. D.

Le diagnostic précoce de la grossesse par l'examen biologique de l'urine. LETULLE (RAYMOND). *Presse méd.*, 8 juin 1932, **40**, n° 46, p. 915. — Dans les cas d'urgence, une injection de 5 à 10 cm³ d'urine dans

les veines d'une lapine vierge provoque, en quarante-huit heures, l'apparition de follicules hémorragiques.
R. R.

Une épreuve pour le diagnostic de la grossesse. L'hypercholestérolémie hormonale. MASCIOTTA (R. L.) et MARTINEZ DE HOZ (R.). *Presse médic.*, 22 février 1933, 41, n° 15, p. 293. — Les auteurs épuisent l'urine de femme enceinte par l'éther et injectent l'éther décanté au cobaye, mâle ou femelle, pubère ou impubère. La présence d'hormone pré-hypophysaire dans cette urine détermine dans les vingt-quatre heures une augmentation de 30 à 50 % du taux du cholestérol du plasma du cobaye. Ce diagnostic de la grossesse est donc établi en vingt-quatre heures et par deux dosages simples de cholestérine.
R. R.

Appréciation de l'activité fonctionnelle rénale d'après la valeur du rapport du taux de l'urée sanguine à l'urée urinaire des vingt-quatre heures. COTTET (JULES). *Presse médic.*, 22 mars 1933, 41, n° 23, p. 437. — La constante d'ANBARD ne donne pas l'image de l'activité rénale, car le volume urinaire, point de départ des calculs, est toujours trop faible et ne reflète pas la quantité d'albumine contenue dans le régime alimentaire du malade. L'urée urinaire, sur les vingt-quatre heures, permet l'indice de rétention uréique, image de l'équilibre azoté indépendante de l'alimentation.
R. R.

Contribution à l'étude quantitative des hormones pré-hypophysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte: Applications pratiques. Diagnostic de la grossesse normale, de la môle hydatiforme, de la rétention d'œuf mort, etc. BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). *Presse médic.*, 3 mai 1933, 41, n° 35, p. 705-708. — Il y a relation directe entre le degré de vitalité des villosités placentaires et le taux de l'hormone gravidique gonadotrope trouvée dans le sérum. L'urine ne sert que pour la recherche; pour tout dosage, il faut le sérum sanguin.
R. R.

Sur la recherche qualitative clinique de l'acide β -oxybutyrique dans l'urine et autres liquides de l'organisme. KNOUM (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e s., 1933, 17, p. 161. — Faire bouillir dans un tube à essais 10 cm³ de liquide suspect additionné de 1 à 11 gouttes d'acide phosphorique jusqu'à réduction de près de moitié du volume (pour éliminer les corps cétoniques). On refroidit et on ramène le liquide à son volume initial par addition d'eau distillée. Sur une petite portion de ce liquide on essaie la réaction classique de FROMMER à l'aldéhyde salicylique, qui doit rester négative, sinon on recommence ce même traitement jusqu'à disparition complète des corps cétoniques. Le liquide libéré de ces composés est refroidi, agité pendant une minute environ avec quelques centigrammes de Na²O en poudre, puis essayé au FROMMER, on observe s'il y a ou non une coloration rouge; le traitement par l'ébullition préalable du liquide est naturellement inutile en l'absence des corps cétoniques. Pour les urines peu colorées et non sucrées l'essai peut se faire directement. Lorsque les urines sont fortement colorées ou renfermant moins de 1 % de sucre, on défèque au préalable par 1/10 du volume d'extrait de Saturne, puis on élimine l'excès de plomb par SO²Na² anhydre. Pour les urines riches en glucose on élimine celui-ci par l'acétate basique de plomb et ammoniacal ou par la réaction de VAN SLYKE au SO²Ca et à la chaux. Dans les 2 cas il est bon de

concentrer le liquide final. Se servir d'un réactif de FROMMER fraîchement préparé et n'employer au début que le moins possible de Na^+O^- . Le bioxyde agit parfois sur certains composés indéterminés de l'urine (urines des diabétiques) donnant naissance à des corps qui réagissent sur le réactif de FROMMER à la manière des cétones; dans ces cas, peu fréquents, il convient de distiller le liquide après oxydation, dans le tube même muni d'un tube à deux coudures, convenablement ajusté et effectuer la réaction à l'aldéhyde salicylique sur les premières gouttes du distillat. B. G.

Recherche de la quinine dans l'urine par la réaction de l'érythroquinine. MOXNEY (R.). *Journ. de Pharm. et de Chir.*, 8^e s., 1933, **48**, p. 94. B. G.

Hydrologie. — Climatologie.

La radioactivité des eaux du Ballon d'Alsace. DELABY (R.), CHARONNAT (R.) et JANOT (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **195**, n° 23, p. 1294. — Plusieurs eaux des sources du ballon d'Alsace sont fortement radioactives. La radioactivité de l'eau apparaît au contact du granite, loin de filons et de failles. P. C.

Sur la radio-activité des eaux de Saint-Sauveur (Hautes-Pyrénées). MASSY (R.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **74**, n° 2, p. 167-174. — Etude des quatre sources de Saint-Sauveur; la radioactivité décroît lorsque la température et la sulfuration augmentent. L'eau profonde, sulfurée, est moins radioactive qu'une eau peu profonde, non sulfurée.

Dans la même région, une eau sauvage, celle des Trois Hêtres, atteint une radioactivité de 5,2 millimicrocuries. R. R.

Observations climatologiques effectuées à Barèges pendant la saison thermique 1932. MASSY (R.) et TEYRIE (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **74**, n° 2, p. 173-183. R. R.

L'hydrologie et la climatologie dans les études pharmaceutiques MASSY (R.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1932, n° 1, p. 10. — La climatologie ne fait pas partie actuellement de l'enseignement officiel et devrait être rattachée à l'hydrologie. Le champ des investigations est immense; des bourses pourraient être créées par l'Institut rattaché au Collège de France. L.-P. B.

Contribution à l'étude de la cure de Vittel. Recherches sur l'action de l'eau de la source Hépar. DESGREZ (A.), RATHERY (F.) et WOLFF (R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1005. R. D.

Etude comparative de l'hydrémie provoquée par l'ingestion d'eau pure et d'eau de Vittel Grande-Source. ALGUSTE (Ch.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1029. R. D.

Action des eaux sulfatées-calciques sur certains mécanismes régulateurs de la pression artérielle. SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERLEIN (L.) et VIDACOVITCH (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1141. R. D.

La lipi précipitation des cations spécifiques et la détermination du pouvoir protecteur et zymosthénique des eaux miné-

rales. LORPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). *Presse médic.*, 23 avril 1932, 40, n° 33, p. 625. — Dans un très beau travail, les auteurs ont recherché à quels cations, — souvent alcalino-terreux, — les eaux de Royat et de Châtel-Guyon doivent leur pouvoir anaphylactique, phylactique et zymos-thénique. Pour cela ils ont injecté à rat et cobaye une solution d'aconitine : 1° dans l'eau minérale; 2° dans l'eau minérale synthétique; 3° dans l'eau ordinaire; 4° dans l'eau minérale naturelle préalablement traitée par l'oléate de soude. Ils ont démontré que la précipitation de certains cations par des acides gras colloïdaux supprime à l'eau ainsi traitée son pouvoir protecteur. Les cations préservateurs agissent, sans doute, comme l'a avancé BILLARD, en renforçant les lipides protecteurs et particulièrement les lipides des cellules nobles des centres nerveux.
R. R.

Le rhumatisme chronique et les eaux d'Uriage à leur émergence. TEULON-VALLO (F.). *Presse médic.*, 20 juin 1932, 40, n° 51, p. 1002. — Les manifestations articulaires congestives du rhumatisme chronique seraient déterminées par des réactions de sensibilisation se produisant au niveau des jointures; l'injection d'eau d'Uriage empêcherait ce déséquilibre humoral.
R. R.

Nouvelles recherches sur la radioactivité des eaux du massif du Ballon d'Alsace. DELABY (R.), CHARONNAT (R.) et JANOT (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 20, p. 1140. — Les nouvelles mesures confirment les observations antérieures sur la forte radioactivité des eaux issues des granites vosgiens et sur l'hypothèse émise par les auteurs sur l'origine de cette radioactivité.
P. C.

Les variations d'une source thermale : la source des Dames de Plombières. DELABY (R.), CHARONNAT (R.) et JANOT (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1932, 197, n° 26, p. 1739. — La source des Dames présente des variations rapides de toutes ses caractéristiques (radioactivité, teneur en gaz, proportion d'extrait sec). Ces variations paraissent liées à des perturbations d'origine profonde; elles sont relativement faibles et ne peuvent modifier l'activité thérapeutique de l'eau.
P. C.

Un cas particulier de production de nitrites dans les eaux d'alimentation. DANET (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e s., 1933, 17, p. 83. — L'eau étudiée provenait d'un stérilisateur domestique fonctionnant par ébullition continue et branché sur la canalisation de la ville. L'eau de distribution urbaine était exempte de nitrites, alors que ceux-ci existaient dans l'eau à la sortie du bouilleur. Les nitrites provenaient de l'action réductrice de l'étamage sur les nitrates de l'eau.
B. G.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Action de la vératrine et de l'uréthane sur les oxydations tissulaires. BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M. L. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 73-78. — La vératrine inhibe la consommation d'oxygène du muscle de mammifère, du rein et du foie. Elle est 100 à 150 fois plus toxique que l'uréthane. Elle n'a pas d'effet sur le quotient respiratoire. La vératrine n'a pas d'effet sur l'oxydation des acides lactique et succinique, elle accélère l'oxydation de la tyramine et inhibe complètement l'oxydation de la proline et de la xanthine par le foie. La vératrine et l'uréthane accélèrent toutes les deux

aux faibles concentrations la consommation d'oxygène de la levure et l'inhibent aux fortes concentrations. P. B.

Recherches sur les abortifs, en particulier l'apiol. VAN ITALIE (L.), HARMSMA (A.) et VAN ESVELD (L. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 81-100. — Par des expériences sur les poules, les chiens et les singes, les auteurs montrent que les polynévrites observées chez les femmes avec une assez grande fréquence, depuis un certain temps, à la suite de l'emploi de l'apiol comme abortif, sont dues à la présence dans l'apiol d'esters de l'orthocrésol. • P. B.

Étude de l'action de la colchicine. BECK (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 208-216. — Étude de la leucocytose déterminée par la colchicine. P. B.

Grosseur de l'animal et sensibilité vis-à-vis de l'hydroquinone et de la colchicine. VOLLMER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **165**, p. 339-349. — Chez les souris et les rats, les substances comme la colchicine et l'hydroquinone, qui augmentent de toxicité par oxydation, sont nettement plus toxiques chez les petits animaux que chez les gros, par suite de l'intensité des oxydations tissulaires plus élevées chez les premiers. P. B.

Action de l'acide borique sur les effets de l'acide arsénieux. TAUBMANN (G.) et MUECKE (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, p. 545-554. — L'action toxique caustique locale de l'acide arsénieux solide est inhibée par l'acide borique. L'intoxication par l'acide arsénieux en solution est seulement ralentie dans son processus, mais n'est pas guérie. La première action de l'acide borique est due à une diminution de solubilité et la deuxième action à la formation d'un complexe. P. B.

Pharmacologie des alcaloïdes de la salamandre. GESSNER (O.) et MOELLENHOFF (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **167**, p. 638-653. — Étude pharmacologique de la salamandarine et d'un deuxième alcaloïde retiré du venin de la salamandre. P. B.

Constatactions histologiques chez les lapins intoxiqués avec le furfurol. GANDER (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **167**, p. 681-686. — Les doses élevées de furfurol, au-dessus de 0 cm³ 3, chez des lapins de 2.200 à 2.900 gr. déterminent de la paralysie et des convulsions, certains animaux cependant supportent des doses de 0 cm³ 35 sans aucune manifestation toxique. Chez les animaux morts peu de temps après l'injection, même s'ils ont présenté des convulsions, on ne trouve aucune altération des cellules ganglionnaires. Chez les animaux morts au bout de trois heures et quart (après 0 cm³ 6 de furfurol), dégénérescence des cellules ganglionnaires du tronc cérébral et du bulbe. P. B.

Esters gras d'amino-alcools. BRILL (H. C.) et BULOW (T. A.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 2059-2061. — Les chlorhydrates des esters butyrique, n-valérique, isovalérique, caproïque, heptanoïque, pèlargonique, laurique, myristique, palmitique et stéarique du β-diéthylamino-éthanol ont été éprouvés sur les cyprins. Les résultats sont en accord avec ceux de CANO et RANEDO sur les grenouilles. Le caractère non saturé de l'acide éthylé-

riant n'est pas indispensable à l'anesthésie locale. Le pouvoir anesthésique nul pour le butyrate s'élève jusqu'à l'ester pèlargonique; à partir de ce terme, la toxicité est très élevée.

R. C.

Esters d'amino-alcools avec l'acide cinnamique et ses dérivés.

BRILL (H. C.) et COOK (C. F.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, 55, p. 2062-2064. — Les auteurs ont préparé diverses combinaisons analogues à l'apothésine qui est l'ester cinnamique du γ -diéthylaminopropanol et les ont essayées sur les cyprins. La disparition de la double liaison de l'acide cinnamique fait disparaître le pouvoir anesthésique; le remplacement de cette liaison éthylénique par une liaison acétylénique ou l'addition de brome conduit au même résultat et accroît la toxicité.

R. C.

Dérivés du dihydroeugénol et propriétés pharmacodynamiques. LEVIN (D. E.) et LOWY (A.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, 55, p. 1995-2000. — Le dihydroeugénol a été obtenu par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine et une quinzaine de dérivés, dont le 3-aminodihydroeugénol, ont été préparés. La saturation du groupe allyle de l'eugénol modifie considérablement les propriétés pharmacodynamiques, surtout dans le sens d'une atténuation.

R. C.

Les dérivés alcoylés des phénols halogénés et leur action bactéricide. Chlorophénols. KLARMANN (E.), SHTERNOV (V. A.) et GATES (L. W.). *J. am. chem. Soc.*, 1933, 55, p. 2376-2389. — Un certain nombre de dérivés alcoylés et halogénés du phénol ont été préparés et leur action bactéricide comparée vis-à-vis des micro-organismes suivants : *Eberthella typhi*, *Eberthella paradysenteriae* (FLEXNER), *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Streptococcus* (type hémolytique), *Mycobacterium smegmatis* et *Trichophyton rosaceum*. Les auteurs ont examiné aussi les dérivés orthoalcoylés du parachlorophénol, les dérivés para-alcoylés de l'ortho-chlorophénol et un certain nombre de dérivés polyalcoylés de l'ortho- ou du parachlorophénol. Toutes ces substances sont bactéricides et quelques-unes possèdent cette propriété à un très haut degré. Quelques règles se dégagent de cette étude. La substitution de l'halogène accroît beaucoup le pouvoir bactéricide du phénol, bien plus en position *para*, relativement à l'hydroxyle, qu'en position *ortho*. L'introduction des alcoyles dans le noyau du phénol halogéné augmente aussi l'action germicide; l'accroissement dépend du nombre d'atomes de carbone introduit; dans la plupart des cas, l'effet est plus marqué avec la chaîne normale qu'avec une chaîne ramifiée; la substitution du même nombre d'atomes de carbone répartis sur plusieurs radicaux est moins favorable vis-à-vis d'*Eberthella typhi*; l'action bactéricide des *n*-alcoyl ortho-dérivés du parachlorophénol passe par un maximum pour le dérivé amylé (phénol-coefficient 156); avec *Eberthella paradysenteriae*, le maximum d'action est réalisé par le dérivé hexylé (phénol-coefficient 333). Le comportement des autres organismes, en dépit de leurs différences génétiques et morphologiques, manifeste un parallélisme remarquable aussi bien du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif, mais l'activité maximum ne correspond pas au même terme dans chaque série d'expériences : dérivé *n*-octylé pour *St. aureus* (p. c. 1750), dérivé *n*-heptylé pour les trois derniers micro-organismes : *Streptococcus* (p. c. 2220), *Mycobacterium smegmatis* (p. c. 1230). *Trichophyton rosaceum* (p. c. 667).

R. C.

Le liquide céphalo-rachidien dans la syphilis méningée. Quelques aperçus sur le traitement par la tryparsamide. KWIATKOWSKI

(ET-LEC.). *Arch. de l'Institut prophylactique*, Paris, 1933, 5, n° 2, p. 129-142. — Contrairement à une opinion courante, les modifications du liquide céphalo-rachidien peuvent apparaître peu après le début de la syphilis. L'examen de ce liquide comprend : 1° l'indice photométrique (séro-floculation au peréthynol ⁽¹⁾); 2° numération leucocytaire par la cellule de VERNES; 3° titrage photométrique de la teneur en albumine.

Un traitement précoce peut faire régresser les symptômes pathologiques. Les injections intraveineuses de tryparsamide (une par semaine, pendant huit semaines) alternant avec des injections intramusculaires de salicylate de mercure, ont une efficacité élective dans la syphilis avec retentissement cérébral (tabes) et abolition des réflexes; le liquide céphalo-rachidien reprend peu à peu des caractères normaux, tandis que l'état psychique et la nutrition générale sont améliorés. R. Wz.

Traitement de la tuberculose par l'allergine. JOUSSET (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1670. — Sur 200 malades, atteints de méningite tuberculeuse et traités par l'allergine, l'auteur a enregistré 15 cas de guérison authentique. R. D.

Contribution à l'étude de l'inactivation des alcaloïdes par l'eurotropine et certains de ses sels. GAUTRELET (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1678. R. D.

Un nouveau produit pour les injections sclérosantes anti-variqueuses. SIDI EDWIN et DREYFUS (A. G.). *Presse médic.*, 11 mai 1932, 40, n° 38, p. 764. — Solution aqueuse concentrée de glucose contenant du biiodure de mercure. R. R.

L'ammoniaque urinaire dans les néphrites et les néphroses. Les modifications de l'ammoniurie peuvent-elles servir au diagnostic clinique des formes anatomiques des néphrites? POLO-NOVSKI (MICHEL) et BOULANGER (PAUL). *Presse médic.*, 11 mai 1932, 40, n° 38, p. 749-753. — Les glomérulo-néphrites aiguës et chroniques, les lésions tubulaires diminuent l'ammoniurie; les néphrites épithéliales toxiques ou infectieuses, les néphroses ne diminuent pas ou même augmentent l'ammoniurie. En soumettant les malades à l'épreuve de l'acidose provoquée par ingestion de chlorure d'ammonium, on confirme les résultats. R. R.

Résultats comparés de l'interférométrie et du métabolisme de base dans les états hyperthyroïdiens. LAIGNEL-LAVASTINE (M.) et BOQUIEN (Y.). *Presse médic.*, 14 mai 1932, 40, n° 39, p. 773. — L'augmentation du métabolisme basal, jointe à celle de l'activité thymique, peut exister avec une diminution de l'activité thyroïdienne et hypophysaire. R. R.

4. Voir R. DOURIS et R. BRICO. Séro-diagnostic de la syphilis. La méthode de VERNES. *Bull. Sc. pharm.*, 1918, 25, p. 321-334.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|--|--------|
| Mémoires originaux : | | Contributions à l'étude des méthodes de numération des microbes. | 414 |
| E. LÉGER. Sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux (deuxième note) . . . | 385 | R. SALGUES. La valeur alimentaire de quelques poissons de la Méditerranée et des cours d'eau qui s'y jettent (à suivre). | 419 |
| W. KOPACZEWSKI. Activité des ferments et effet anionique | 394 | Bibliographie analytique : | |
| JEAN DESBORDS. Les tests de l'indoxylémie et de l'indoxylurie . . . | 402 | 1° Livres nouveaux | 431 |
| JEAN RÉGNIER et LUCIEN NEIPT. Contri- | | 2° Journaux, Revues, Sociétés savantes. | 434 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾Sur le dosage de la morphine dans l'opium
par le procédé à la chaux.

(Deuxième note.)

Ce procédé, d'origine française, a été adopté, non seulement par notre Codex, mais aussi par les Pharmacopées anglaise, suédoise, danoise et enfin suisse. On le trouve à la base du procédé proposé par une Commission de la Société des Nations, procédé qui a été publié par L. VAN ITALLIE (*). En voici la description.

Quatre gr. d'opium sont triturés, dans un mortier, avec 1 gr. d'hydroxyde de calcium et 10 cm³ d'eau, 10 autres cm³ d'eau sont ajoutés et la trituration est continuée, à diverses reprises, pendant un quart d'heure. Le mélange est alors versé dans une fiole tarée ainsi que les eaux de lavage du mortier, le tout étant complété à 45 gr. avec de l'eau. La fiole étant bouchée, on agite pendant un quart d'heure. On filtre sur un filtre en verre poreux 3 — G — 3 en s'aidant d'un léger vide.

TENEUR EN EXTRAIT DE 100 GR. D'OPIMUM. — 3 gr. de filtrat sont évaporés

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. *Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacol.* 1934, 7, n° 1, p. 422, d'après *Pharm. Weekbl.*, 1934, 71, p. 4.

et le résidu séché à 103°-105° jusqu'à poids constant. Le contenu en extrait E de 100 gr. d'opium sera donné par la formule

$$E = \frac{(4.000 + F) M}{3 - M} \quad (I)$$

dans laquelle F est la teneur en eau de 100 gr. d'opium et M le poids du résidu laissé par 3 gr. de filtrat.

DOSAGE DE LA MORPHINE. — 25 gr. de filtrat sont mélangés avec 2 cm³ 5 d'alcool à 90° et 12 cm³ 5 d'éther, le tout contenu dans une fiole bouchée et agité. On ajoute 1 gr. de chlorure d'ammonium et on agite vigoureusement pendant 5 minutes, puis de temps en temps pendant une demi-heure. On laisse reposer jusqu'au lendemain. On filtre sur un filtre en verre, 3—G—4 avec un léger vide, en faisant en sorte que le liquide n'atteigne pas le haut du filtre. Le résidu est lavé avec 3 cm³ d'éther puis avec plusieurs fractions de 3 cm³ d'eau saturée de morphine jusqu'à ce que le filtrat cesse de donner la réaction des chlorures. Le filtre est alors séché pendant trente minutes à 103°-105°.

Après refroidissement, le bord du filtre est graissé avec de la vaseline. La petite quantité de morphine restée dans la fiole est dissoute, à chaud, avec 10 cm³ d'alcool méthylique que l'on verse sur le filtre contenant la morphine. L'opération est répétée avec de nouvelles fractions de 10 cm³ d'alcool méthylique jusqu'à dissolution complète de la morphine.

Le filtrat est éclairci, si besoin est, à l'aide d'une douce chaleur et l'on titre avec un acide N/10, en présence de rouge de méthyle, jusqu'à coloration rouge orangé faible. On ajoute 120 cm³ d'eau bouillie et l'on continue le titrage jusqu'à ce que la coloration commence à devenir rouge. Le pourcentage de la morphine anhydre sera donné par la formule II pour l'opium original et par la formule III

$$\frac{(4.000 + E + F) A + 1) 0,114}{100} \quad (II)$$

$$\frac{(4.000 + E + F) (A + 1) 0,114}{100 - F} \quad (III)$$

pour l'opium supposé sec dans lesquelles E représente le pourcentage en extrait calculé d'après la formule I et A le nombre de cm³ d'acide N/10 employés dans le titrage.

Dans ces formules, la correction de 1 cm³ d'acide N/10 ou de 0 gr. 0285 de morphine pour la quantité de cette base restée en solution est comprise.

Dans la méthode qui vient d'être décrite, deux choses sont à considérer : 1° le *modus operandi* qui peut être maintenu dans sa presque intégralité; 2° la correction des erreurs que comporte la méthode à la chaux telle qu'elle a été pratiquée pendant longtemps.

La première de ces erreurs provient de ce fait que les Pharmacopées qui prescrivent la méthode à la chaux font opérer sur une quantité fixe

de solution calcique d'opium, alors que cette quantité devrait varier avec la teneur en extrait calcique de cette solution

La deuxième erreur tient à ce qu'une certaine quantité de morphine reste en solution dans la liqueur calcique ammoniacale d'où elle a été précipitée.

Enfin, la troisième erreur doit être attribuée à la présence d'un peu de carbonate de calcium dans la morphine titrée ou pesée.

La deuxième erreur est corrigée dans les Pharmacopées britannique et suisse qui font ajouter 0 gr. 0283 de morphine à la quantité trouvée dans 2 gr. 50 d'opium.

La troisième erreur est corrigée dans la Pharmacopée suisse par le procédé décrit plus haut (reprise de la morphine brute par l'alcool méthylique). La Pharmacopée britannique néglige cette cause d'erreur.

Dans une note parue dans le numéro de février de ce Bulletin, j'ai montré le peu d'importance de la première cause d'erreur et l'avantage que l'on avait à employer, pour la corriger, 26 gr. de solution calcique au lieu de 25 gr.; c'est, du reste, ce que recommandent les Pharmacopées britannique et suisse. J'ai proposé également l'emploi d'un nombre fixe de correction pour faire disparaître l'erreur provenant de la présence du carbonate de calcium dans la morphine.

En ce qui concerne la deuxième cause d'erreur, je suis tout prêt à admettre l'emploi de la correction proposée; mais, comme la deuxième et la troisième cause d'erreur agissent en sens inverse, ce n'est plus 0,0283 qu'il faut employer comme nombre de correction, mais $0,0283 - 0,0042 = 0,0241$. Le nombre 0 gr. 0042 est l'équivalent en morphine de la quantité de carbonate de calcium mélangé, laquelle correspond à 0 cm³ 15 d'acide N/10.

Une dernière observation concernant la méthode internationale vise les formules de calcul dont certaines sont de véritables rébus. J'ai cherché à en comprendre le sens et j'avoue que je n'y suis parvenu qu'après mûre réflexion.

Examinons d'abord la formule I qui donne la valeur de E, c'est-à-dire la quantité d'extrait calcique fourni par 100 gr. d'opium. Le calcul a pour point de départ, non point la quantité d'extrait contenu dans ces 3 gr. de solution, mais bien la quantité d'eau contenue dans ces 3 gr. de solution, c'est-à-dire $3 - M$.

D'autre part, il faut se rappeler que l'eau employée à la préparation de l'extrait calcique l'est en quantité égale à dix fois le poids de l'opium. Pour 100 gr. d'opium, cette quantité d'eau serait donc de 1.000 gr. Ceci serait exact si l'opium était sec, mais, s'il s'agit d'opium humide, l'humidité des 100 gr. d'opium F viendra s'ajouter aux 1.000 gr. d'eau employés pour faire la solution calcique, de telle sorte que la quantité d'eau correspondant aux 100 gr. d'opium humide sera, non pas 1.000, mais $1.000 + F$.

Nous dirons donc, effectuant une simple règle de trois, si $3 - M$ d'eau dissolvent M d'extrait calcique, 1 d'eau en dissoudra $\frac{M}{3 - M}$ et $1.000 + F$ $\frac{(1.000 + F) M}{3 - M}$.

Dans les formules II et III, la somme $1.000 + E + F$ représente la quantité de solution calcique fournie par 100 gr. d'opium. Elle comprend : l'eau ajoutée à 100 gr. d'opium pour faire la solution calcique soit 1.000 gr. la quantité E d'extrait calcique fournie par 100 gr. d'opium, et F l'humidité contenue dans ces 100 gr. d'opium. En divisant par 100, on obtient la quantité de solution calcique correspondant à 1 gr. d'opium humide. En divisant par $100 - F$, on aurait la quantité de solution calcique correspondant à 1 gr. d'opium sec.

La quantité de solution calcique correspondant à 2 gr. 50 d'opium sec serait :

$$\frac{(1.000 + E + F) 2,50}{100 - F} \quad (\text{IV})$$

Dans une expérience où $E = 33,426$ et $F = 10$, on aurait :

$$\frac{(1.000 + 33,426 + 10) 2,50}{100 - 10} = 29$$

29 gr. représente la quantité de solution calcique correspondant à 2 gr. 50 d'opium sec. On opérera donc sur 29 gr. En multipliant $(A + 1)$ par 0,0283, on obtiendrait la quantité de morphine contenue dans 2 gr. 50 d'opium sec. Soit $A + 1 = 9$, on aurait $9 \times 0,0283 = 0,2563$ qui, multiplié par 40, donne 10,26, c'est-à-dire le pourcentage de l'opium sec en morphine.

La méthode internationale procède d'une façon différente. Nous allons montrer qu'elle conduit au même résultat. Comme on n'opère plus sur une quantité variable de solution calcique, mais sur une quantité fixe égale à 25 gr., il est clair que la quantité de morphine recueillie sera plus faible que dans le cas précédent. Le calcul indique que $A + 1$ serait, dans le présent exemple, égal à 7,75 au lieu de 9.

Remplaçant dans la formule III les lettres par leur valeur, nous aurons :

$$\frac{(1.000 + 33,426 + 10) 7,75 \times 0,114}{100 - 10}$$

En effectuant les calculs, on trouve 10,248 comme pourcentage en morphine de l'opium sec, nombre presque égal à 10,26 trouvé plus haut.

Cette dernière formule n'est pas compréhensible au premier coup d'œil. Cherchons à l'expliquer. Tout d'abord, on peut la diviser en deux facteurs :

$$\frac{1.000 + 33,42 + 10}{100 - 10} = 11,60 \text{ et } 7,75 \times 0,114.$$

Remarquons que $0,114$ est égal à $0,0285 \times 4$. Le calcul ne donnera donc pas la quantité de morphine contenue dans les 25 gr. de solution calcique utilisés dans l'essai mais dans 100 gr. de cette solution.

Or, la formule précédente indique que 1 gr. d'opium sec correspond à 11 gr. 60 de solution calcique, 100 gr. d'opium sec correspondraient, par conséquent, à 1.160 gr. de la même solution.

Si donc 100 gr. de solution calcique contiennent une quantité de morphine égale à $7,75 \times 0,114$, 1.160 gr. de cette solution, correspondant à 100 gr. d'opium sec, en contiendront :

$$\frac{1.160 \times 7,75 \times 0,114}{100}$$

Soit : $11,60 \times 7,75 \times 0,114 = 10,248$, nombre qui a été trouvé.

En tenant compte des observations présentées dans ma note de février et de celles qui se trouvent dans celle-ci, il est possible d'établir un mode d'essai de l'opium réunissant à la fois la simplicité et le maximum d'exactitude que comportent ces sortes d'essais.

DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIMUM

Broyez dans un mortier 4 gr. d'opium séché à $+103^{\circ} - 105^{\circ}$, pesés avec une précision de $+5$ milligr. avec 1 gr. d'hydroxyde de calcium et 10 cm³ d'eau, de façon à obtenir un mélange homogène. Diluez avec une nouvelle quantité de 10 cm³ d'eau et laissez le mélange en contact un quart d'heure en le remuant fréquemment. Puis, au moyen de faibles quantités d'eau, faites passer ce mélange dans un petit ballon taré et ajoutez de l'eau jusqu'à ce que le poids du contenu du ballon soit de 45 gr. (pesés avec une précision de 0 gr. 1). Bouchez le ballon et l'agitez énergiquement et sans arrêt pendant une demi-heure. Versez alors le contenu du ballon sur un entonnoir-filtre en verre n° 3 — G — 3 de SCHOTT et GEN LÉNA, ou sur un entonnoir filtre de fabrication analogue, mais ayant la même porosité et des dimensions appropriées. Laissez d'abord l'écoulement libre puis exercez une aspiration aussi faible que possible.

Dans une fiole d'ERLENMEYER de 50 cm³ ou dans un autre récipient approprié, pesez 26 gr. du filtrat (avec une précision de 0 gr. 1 et y ajoutez 2 cm³ 5 d'alcool à 90° (p. 8) et 12 cm³ 5 d'éther. Bouchez la fiole, remuez-la pour mélanger les liquides et ajoutez-y 1 gr. de chlorure d'ammonium pur, agitez énergiquement cinq minutes, et ensuite fréquemment pendant une demi-heure. Laissez reposer le mélange dans la fiole bouchée jusqu'au lendemain. Agitez énergiquement pour détacher la morphine précipitée, et versez le contenu de la fiole aussi complètement que possible sur un entonnoir filtre n° 4 — G — 4 de SCHOTT et GEN. LÉNA, ou sur un entonnoir filtre d'une fabrication analogue, mais ayant

la même porosité et des dimensions appropriées. Évitez de mouiller les parties supérieures de l'entonnoir.

Filtrez complètement le liquide en vous aidant d'une légère aspiration, puis lavez la fiole avec 3 cm³ d'éther; versez ce dernier sur l'entonnoir filtre et, sans pratiquer d'aspiration, lavez-le en l'inclinant et en l'agitant, puis filtrez complètement l'éther par aspiration.

Le lavage de la fiole et de l'entonnoir filtre contenant la morphine, sera répété de la même manière avec, chaque fois, 3 cm³ d'eau saturée de morphine jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus la réaction des chlorures avec l'azotate d'argent, séchez le filtre, pendant trente minutes, à 103° — 105°.

Détachez le plus possible de morphine du filtre, et introduisez-la dans une fiole conique de 300 cm³. Lavez le filtre avec 5 cm³ d'acide chlorhydrique N/10 et recevez le liquide dans la fiole contenant la morphine. Répétez la même opération trois autres fois avec, chaque fois, 5 cm³ d'acide N/10. Agitez pour dissoudre la morphine. Achevez de laver le filtre avec 120 cm³ d'eau distillée bouillie que vous recevrez dans la fiole contenant la solution chlorhydrique de morphine.

Ajoutez V gouttes de solution de rouge de méthyle (1). A l'aide d'une burette, laissez tomber dans le liquide acide une solution N/10 de soude jusqu'à virage au jaune citron de la coloration rouge primitive. Notez le nombre *a* de centimètres cubes de soude employés. $20 - a = A$ représentera le nombre de centimètres cubes d'acide N/10 employés à la saturation de la morphine obtenue de 2 gr. 50 d'opium sec. Cette quantité sera égale à $(A \times 0,0285) + 0,0243$.

En multipliant le nombre obtenu par 40, vous obtiendrez le pourcentage. A l'exemple de la Pharmacopée suisse, on pourrait exiger 9,8 à 10,2 %.

Ainsi qu'on a pu le remarquer, j'ai respecté autant que possible la rédaction du procédé international tel qu'il a été présenté à la Commission du Codex, et sur lequel celle-ci ne s'est pas encore prononcée.

D'autre part, l'emploi du nombre de correction 0,0243 au lieu de 0,0285 tient compte de la présence du carbonate de calcium dans la morphine, et fait disparaître cette cause d'erreur, laquelle n'est, du reste, pas aussi considérable que l'on pourrait le supposer.

E. LÉGER.

(1) Rouge de méthyle 0 gr. 05. Alcool à 80° 25 gr.

Activité des ferments et effet anionique.

On sait depuis les travaux de DAVIDSON (1860), de DUMAS (1872), et, surtout, depuis les recherches systématiques de KJELDAHL (1881) que divers acides, selon les concentrations employées, peuvent, soit annuler

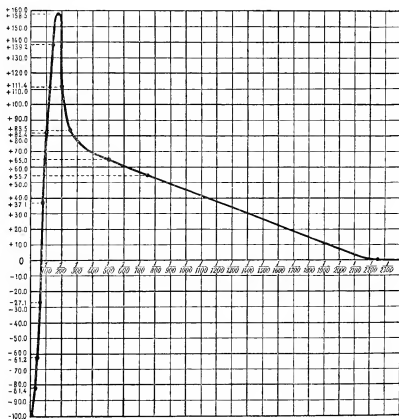


FIG. 1. — Action de l'acide sulfurique sur la maltase (KOPACZEWSKI).

l'action des ferments, soit la favoriser dans des proportions accentuées (fig. 1). En utilisant les méthodes analytiques modernes, ces observations anciennes ont été confirmées par ABDERHALDEN, BERTRAND et autres.

En 1884, W. OSTWALD a tenté d'expliquer cette action des acides par la concentration des ions d'hydrogène. Cette hypothèse, valable à l'époque pour certaines catalyses inorganiques, a été reprise par

SOERENSEN, en 1909, et étayée par des mesures directes des concentrations en ions H^+ , faites aussi bien par cet auteur que par MICHAELIS et leurs continuateurs.

Depuis ce temps, il s'est enraciné l'opinion selon laquelle la concentration en ions d'hydrogène serait une espèce de *Deus ex machina* de l'activité fermentative.

Or, l'expérimentation moderne concernant l'état colloïdal de la matière tend à démontrer qu'il n'en est rien : l'optimum de l'activité des ferments en fonction du $pH +$ apparaît comme une constante... variable et capricieuse.

C'est ce point de la question que nous nous efforcerons d'approfondir.

Dès 1910, dans notre thèse de doctorat ès sciences, nous avons tiré la conclusion que l'action des divers acides, et nous en avons étudié une cinquantaine, sur l'hydrolyse du maltose par la maltase, ne peut pas s'expliquer uniquement par la concentration en ions H^+ (Tableau I).

TABLEAU I. — Degré de dissociation et action sur le pouvoir hydrolysant de la maltase (KOPACZEWSKI, 1910).

| ACIDES | DEGRÉ de dissociation HCl = 100 | CONCENTRATIONS optimales pour maltase |
|-------------------------------|---------------------------------------|---|
| Acide chlorhydrique | 100.0 | M/160 |
| — azotique | 99.6 | M/160 |
| — sulfurique | 65.1 | M/340 |
| — phosphorique | 7.3 | M/75 |
| — arsénique | 5.4 | M/52 |
| — acétique | 4.4 | M/35 |
| — oxalique | 19.7 | M/300 |
| — malique | 3.1 | M 160 |
| — tartrique | 0.58 | M/50 |

Mais, à cette époque, nous n'avons basé notre conclusion que sur les calculs du degré de dissociation électrolytique des acides utilisés.

Évidemment ces calculs n'avaient point la valeur d'une mesure directe du $pH +$.

Ces mesures, introduites dans la science en 1910, et généralisées surtout depuis l'élaboration des méthodes colorimétriques de CLARK, en 1920, ont-elles confirmé le dogme du rôle exclusif des ions d'hydrogène?

Tout d'abord, ainsi que nous l'avons montré dans notre monographie sur les ions d'hydrogène en 1926 (¹), les bases théoriques de la mesure du $pH +$ sont encore incertaines : elles apparaissent plus fragiles encore depuis que la conception de dissociation électrolytique d'ARRHENIUS tend

1. W. KOPACZEWSKI. Les ions d'hydrogène. GAUTHIER-VILLARS, éditeurs, Paris, 1925.

à être remplacée par les nouvelles hypothèses de DEBYE, HUECKEL, BOHR et autres sur la dissociation des solutions concentrées.

An point de vue pratique, la mesure de la concentration en ions H^+ n'apparaît pas aussi facile que certains se l'imaginent par une simplification arbitraire : le nombre des divers appareils proposés : électrodes, potentiomètres, comparateurs, etc., est une preuve irréfutable que beaucoup d'entre eux n'ont ou n'auront sous peu qu'une valeur... muséale.

Mais, admettons un instant que les méthodes sont correctes, que les techniques des auteurs ont été sévèrement triées, que les mains qui les ont utilisées ont été expertes... Que résulte-t-il de toutes ces mesures?

Tout d'abord, la conclusion nette que *nous ne connaissons pas une seule valeur fixe permettant de choisir les conditions optimales pour l'action d'un ferment*. Et voici pourquoi : cette valeur optimale de la concentration en ions H^+ dépend de la température à laquelle on opère, ainsi que l'a démontré SOERENSEN dès le début de ses recherches et ce qui a été, par la suite, confirmé par BERTRAND et COMPTON, de la concentration du substratum, ce qui a été vu également par SOERENSEN et retrouvé par BARENDRECHT, FLEURY et autres, de l'âge du ferment, comme l'a signalé BERTRAND et COMPTON. Mais, de plus, l'origine du ferment joue un rôle primordial (Tableau II).

TABLEAU II. — pH^+ optimal et origine des ferments (confrontation).

| FERMENTS | ORIGINE | pH^+ | AUTEURS |
|-------------|---------------------|---------|--------------|
| Amylase. | Malt | 4,9 | ADLER. |
| | Pommes de terre . . | 6,0-7,0 | FALK. |
| | Salive | 6,7 | MICHAELIS. |
| | Pancréas | 7,8 | HARN. |
| | Foie | 8,8 | KNAFFL-LENZ. |
| Lipase. . . | Intestin | 8,0 | DAVIDSON. |
| | Ricin | 5,0 | HALEY. |
| | Estomac | 4,5 | OPPENHEIMER. |
| | Streptocoques . . . | 9,0 | STEVENS. |
| Saccharase. | Pommes de terre . . | 4,0 | FALK. |
| | Levure | 4,6 | SOERENSEN. |
| | Bactéries | 7,0 | AVERY. |
| | Tissus | 8,0 | ECLER. |
| Tryptase. . | Levure | 7,0 | DEBNEY. |
| | Pancréas | 9,7 | PALITSCH. |

Enfin le degré de la pureté d'un ferment est susceptible d'influencer le pH^+ optimum. Nous avons souligné ce fait dès 1914, en étudiant la maltase de taka-diastase, brute ou purifiée par la dialyse et par l'électrodialyse, selon la technique de DUBRÉ (fig. 2).

WILLSTAETTER, récemment, a confirmé ce fait, sans citer notre travail, en purifiant les ferments par la technique d'adsorption (Tableau III).

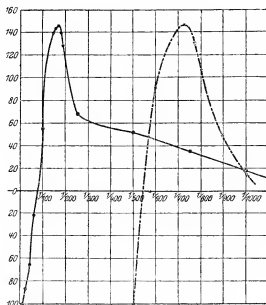


FIG. 2. — Action de l'acide sulfurique sur la maltase brute (—) ou dialysée (---) (KOPACZEWSKI).

TABLEAU III. — pH^+ optimal des ferments purifiés par adsorption

| FERMENTS | DEGRÉ DE PURITÉ | pH^+ OPTIMAL | AUTEURS |
|-------------------|---|----------------|------------------------|
| Maltase | Brute | 2,6 | KOPACZEWSKI (1911) |
| | purifiée par l'électrodialyse | 3,3 | |
| Lipase | Brute | 5,0 | WILLSTAETTER (1921) |
| | Purifiée par adsorption | 8,0 | |
| Lactase | Brute | 7,0 | WILLSTAETTER (1921) |
| | Purifiée par adsorption | 4,4 | |

Depuis quelque temps nous connaissons déjà deux ferments à l'état cristallisé : uréase et peptase; pour cette dernière, NORTHROP a fixé l'optimum de la concentration des ions d'hydrogène (Tableau IV).

TABLEAU IV. — pH^+ optimal et l'état du ferment (confrontation).

| FERMENT | ÉTAT PHYSIQUE | pH^+ OPTIMAL | AUTEURS |
|----------------------|---------------|----------------|---------------------|
| Peptase (estomac). { | Brut. | 1,5-1,6 | EULER. NORTHROP. |
| | Cristallisé. | 2,8 | |

La composition chimique du substratum modifie la concentration en ions H^+ a été nécessaire à l'activité optimale d'un ferment donné. Ce fait fut démontré par des recherches de FALES et NELSON, MICHAELIS et PECHSTEIN, HAHN, FRANKEL, FLEURY et autres (Tableau V).

TABLEAU V. — pH^+ optimal et la composition du substratum (FLEURY).

| FERMENTS | COMPOSITION DU MILIEU | pH^+ OPTIMAL | AUTEURS |
|-------------------|---|----------------|------------|
| Lactase | Gaiacol pur. | 6.7 | FLEURY. |
| | — additionné de NaCl. | 7.4 | |
| Amylase (salive). | Amidon pur. | 6.7 | MICHAELIS. |
| | — additionné de nitrates, d'acétates, de phosphates ou de sulfates. | 6.9 | |
| | | 6.1 | |

La nature chimique du substratum se répercute également sur le pH^+ optimal (Tableau VI).

TABLEAU VI. — pH^+ optimal et nature du substratum (confrontation).

| FERMENTS | SUBSTRATUM | pH^+ OPTIMAL | AUTEURS |
|---------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------|
| Papainase | Gélatine. | 5.8 | WILLSTAETTER. |
| | Peptone-albumine. | 5.0 | |
| | Fibrine. | 7.2 | |
| b-Glucosidase . . . | Salicine. | 6.8 | JOSEPHSON. |
| | Arbutine. | 6.4 | |
| Emulsine | Amygdaline. | 6.0 | WILLSTAETTER. |
| | Lactose. | 5.5 | |
| | Raffinose. | 6.4 | |
| Trypsine | Glycyl-l-leucine. | 8.7 | ABDERHALDEN et FODOR. |
| | l-leucyl-glycine. | 7.6 | |
| | l-leucyl-penta-glycyl-glycine. | 6.2 | |

Non seulement sa nature chimique, mais aussi son *état physique* présente une importance capitale, ainsi que cela résulte des récentes recherches non terminées du regretté EFFRONT (Tableau VII).

TABLEAU VII. — pH^+ optimal et état physique du substratum (EFFRONT).

| FERMENTS | ÉTAT PHYSIQUE | pH^+ OPTIMAL |
|-------------------|---------------|----------------|
| Amylase | Amidon cru. | 5.4 |
| | Empois. | 4.5 |

Et même, en tenant compte de toutes ces précautions, on ne peut pas donner un seul chiffre pour fixer immuablement l'activité optimale d'un acide (Tableau VIII).

TABLEAU VIII. — Incertitude des valeurs du pH^+ optimal malgré l'identité des conditions expérimentales (confrontation).

| FERMENTS | ORIGINE | SUBSTRATUM | pH^+ OPTIMAL | AUTEURS |
|--------------|----------------|---------------|----------------|--------------|
| Amylase . . | Malt. | Amidon. | { 4,0 | DAVIDSON. |
| | | | { 4,5-5,2 | OSHIMA. |
| | | | { 6,2-7,2 | NISHIKAWA. |
| Saccharase . | Levure. | Saccharose. | { 4,2 | MICHAELIS. |
| | | | { 4,6 | SOERENSEN. |
| | | | { 5,2 | EULER. |
| Maltase . . | Taka-diaztase. | Maltase. | { 6,1 | MICHAELIS. |
| | | | { 7,3 | WILLSTÄTTER. |
| Catalase . . | Sang. | Eau oxygénée. | { 5,6 | STERN. |
| | | | { 7,0 | SOERENSEN. |

Peut-on donc, en résumé, parler de l'existence du point isoélectrique d'un ferment correspondant à un optimum de son action? Ne faudrait-il pas remplacer cette notion par celle de l'importance d'une certaine *zone de concentration en ions d'hydrogène*, zone correspondant à l'activité favorable d'un processus fermentatif? Cette *zone d'activité optimale* n'est, du reste, pas unique : on sait, depuis les recherches récentes de GROLL, que l'action de l'uréase est périodique en fonction de son âge; il en est de même pour la lipase, selon GROLL et SLUITER, pour les ferments lactiques, d'après les travaux de CH. RICHT, pour l'amylase comme l'a montré de BRUNNE, pour la catalase, d'après PRADWICZ-NEMINSKI, pour les ferments sécrétés par les moisissures (*Aspergillus niger*), ainsi que cela résulte des expériences de WENT et pour d'autres ferments encore, comme l'a signalé KOEHLER.

Il semble donc que, d'une façon générale, l'activité des ferments revêt une allure périodique, sans que nous sachions par quel facteur cette périodicité soit causée. Cette opinion fut exprimée, déjà en 1903, par STÉPHANE LEDUC.

Cette *périodicité d'action des ferments* est corroborée par l'existence d'un rythme catalytique des hydrosols métalliques, ainsi que cela a été démontré par BREDIG, ROCASOLANO, HEDGES, MYERS et autres. Et, en général, il semble bien que tout phénomène physique ou physico-chimique, peut, dans certaines conditions, acquérir un rythme périodique, ainsi que nous avons soutenu en 1928. Cette opinion est acceptée, depuis, par d'autres, mais ils ne s'embarassent pas de citer le point d'origine de leurs idées.

La périodicité d'action des ions H a été réprouvée par divers auteurs, tels que LLOYD, WEBB, SALTER, MC. ILVAINE, EBELING, FISCHER, M^{lle} MENDELLEFF, COLE, CLARK, ROBBINS, LOTT, HOPKINS, PETRI, BRINKS dans la germi-

nation des diverses graines, dans la croissance des microorganismes, des moisissures et des tissus.

Il se peut donc, qu'en variant, dans de larges proportions, les concentrations des ions H^+ on trouverait également cette périodicité des zones optimales d'action fermentative.

Mais, en dehors de cette correction quantitative, la notion de la concentration optimale en ions d'hydrogène doit en subir une autre, due à l'intervention des anions congénères.

Cette action fut entrevue par G. BERTRAND et M^{lle} ROSENBAUD en 1909, au cours de leurs études concernant l'influence des divers acides sur la peroxydiastase. Ces auteurs ont tiré la conclusion suivante, basée sur l'examen d'action de 23 acides organiques et inorganiques : « L'activité paralysante des divers acides ne semble plus liée seulement au degré de dissociation électrolytique, par exemple, mais dépendre de la molécule tout entière (p. 320).

A la même époque nous poursuivions des recherches sur l'hydrolyse de la maltose par la maltase, et, notamment, sur la concentration des 48 acides inorganiques et organiques la plus favorable à cette hydrolyse, et nous avons conclu dans notre thèse parue au début de 1911 : « Il existe un décalage quantitatif important entre le degré de dissociation et l'influence des acides sur l'action du ferment (p. 57)... il est dû à la constitution des acides » (p. 58).

L'année suivante, BERTRAND, avec ROSENBLATT, ont élargi leurs résultats, obtenus avec la peroxydiastase sur les sucrares de la levure et de l'*Aspergillus niger*, et ils ont retrouvé les mêmes discordances entre la dissociation électrolytique et l'activité des acides.

Ces conclusions pouvaient paraître prématurées, étant donné qu'elles ont été obtenues à l'aide des ferments de composition inconnue et variable, de sorte que les effets perturbateurs pourraient être attribués à la présence des impuretés diverses. Pour résoudre ce problème, nous nous sommes attaché à purifier la maltase étudiée; après avoir construit un dialyseur spécial (*) permettant d'effectuer cette opération aussi rapidement que possible et dans des conditions d'asepsie parfaite, nous avons dialysé la maltase, et, chemin faisant, nous avons constaté que l'on peut éliminer par la dialyse et par l'électrodialyse environ 93 % des diverses matières solides sans affaiblir son activité (*). Nous avons repris l'étude de l'effet d'une addition des acides sur cette maltase dialysée, en 1914. Voici la comparaison des résultats entre les produits, purifiés et brut, en ce qui concerne l'effet acide (Tableau IX).

1. W. KOPACZEWSKI. *C. R. Ac. Sc.*, 1913, **156**, p. 1853.

2. W. KOPACZEWSKI. *C. R. Ac. Sc.* 1913, **156**, p. 918.

TABLEAU IX. — pH^{+} et activité de la maltase brute et purifiée (KOPACZEWSKI).

| ACIDES | pH^{+} OPTIMAL POUR MALTASE | |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | brute | purifiée par dialyse |
| Acide formique | 3,6 | 3,9 |
| — acétique. | 3,9 | 4,1 |
| — monochloracétique | 3,6 | 3,8 |
| — dichloracétique | 3,0 | 3,4 |
| — trichloracétique. | 2,4 | 2,8 |
| — propionique | 3,7 | 3,8 |
| — butyrique normal. | 3,4 | 3,4 |
| — oxalique | 2,6 | 3,3 |

Cette fois-ci la démonstration a été donnée que la concentration en ions H^{+} n'est pas le seul facteur susceptible d'expliquer l'action des acides sur diverses fermentations et que les anions doivent y participer.

Nous sommes revenu sur ce point, en 1914, en essayant d'étayer notre hypothèse par les résultats analogues, signalés par BREDIG, GOLDSCHMIDT, ACRÉE, TAYLOR, SNETHLAGE, SZYSZKOWSKI et autres, au sujet de l'effet anionique dans d'autres processus physico-chimiques : ainsi, entre autres observations, ces auteurs ont vu que la concentration seule en ions H^{+} n'explique pas les catalyses par les métaux colloïdaux, ni le virage de certains indicateurs.

Nous avons, de plus, rappelé les effets des anions que l'on a observés dans d'autres processus physicochimiques ou biologiques. Ainsi, d'après PAULI, la labilisation des hydrosols d'albumine par les acides ne suit pas le degré de dissociation ; pour FOUARD, le gonflement d'amidon dépend de la concentration en anions ; selon TRAUBE, la floculation de certains colorants par les acides n'est pas parallèle à leur dissociation, et, de plus, l'action des divers sels de potassium, par exemple, sur l'activité des catalyseurs, en concentrations ioniques équivalentes, n'est pas la même. En ce qui concerne les processus biologiques, en 1896 déjà, PAULI et KROENIG ont constaté des activités « spéciales » des acides sur la sporulation des bactéries ; PRIGEANT, en 1910, a noté l'absence de parallélisme entre la concentration ionique et l'excitation des nerfs. De cette mise au point, nous avons conclu de la façon suivante : « Il est démontré que, dans l'action des divers acides sur divers processus biologiques ne peut s'expliquer uniquement par la concentration en ions H^{+} ; la molécule tout entière et, en particulier les anions, doivent y jouer un rôle non négligeable » (p. 432).

Nous sommes, une fois encore, revenu à l'attaque de l'unilatéralité des hypothèses concernant l'action des ions H^{+} à propos des généralisations intempestives de J. LOEB, en 1922. Mais notre point de vue n'a pas trouvé d'écho, à cette époque.

Nous avons essayé, en 1923, de mettre directement en évidence l'existence de cet *effet anionique*, notamment en étudiant le gonflement des divers gels. Voici ce que nous avons constaté (Tableau X).

TABLEAU X. — *Effet anionique dans le gonflement* (KOPACZEWSKI).

| ELECTROLYTES | CONCENTRATIONS | VARIATIONS P. 100 du volume de la gélatine |
|-----------------------------|----------------|--|
| — | — | — |
| NaI | 0,45 M | + 198,0 |
| NaBr | 0,57 M | + 9,7 |
| KI | 0,60 M | + 169,5 |
| KBr | 0,84 M | + 9,7 |
| MgCl ² | 0,30 M | + 84,5 |
| MgSt ⁴ | 0,40 M | + 7,9 |

Ces résultats, publiés à propos de l'action des diverses substances narcotiques sur le gonflement des gels, ne sont pas parvenus aux chercheurs qui s'occupaient des phénomènes de fermentation. MARTIN FISCHER a confirmé l'action très énergique des anions sur le gonflement des gels, que nous avons signalée en 1923.

Enfin, en 1924, dans une remarquable mise au point, FLEURY conclut que les ions H^+ ne sont pas les seuls pour régler l'activité des acides dans les fermentations diverses. Dans une monographie sur les ferments, FODOR, en 1926, commence à partager nos idées, sans toutefois nous citer; BOAS, en 1927, met en évidence l'activité propre des anions (SCN en particulier) dans la multiplication des champignons et des bactéries, ce qui est confirmé ensuite par LASSEUR et ses collaborateurs, en 1933.

On voit, par conséquent, qu'un courant d'opinion se fait jour en faveur de la réalité de cet effet anionique. On peut, du reste, le mettre en évidence avec la plus grande facilité en utilisant l'analyse électro-capillaire, ce que nous avons fait en 1928 (fig. 3). On y voit que malgré la stricte équivalence des concentrations en ions H^+ , l'action des acides H^2SO^4 , H^3PO^4 , $H.COOH$, CH^3COOH et autres n'est pas superposable à celle des acides HCl ou HNO^3 , par ailleurs identiques entre elles.

CONCLUSIONS. — Cette étude d'ensemble résume nos recherches personnelles, entreprises en 1909 et poursuivies systématiquement depuis; elle permet de tirer les conclusions suivantes :

1° Il n'existe point une concentration déterminée, fixe, en ions d'hydrogène capable, soit d'entraver l'action d'un ferment, soit de la favoriser d'une façon toute particulière.

2° On peut parler, tout au plus, de l'existence d'une zone de concentration hydrogénique qui est susceptible d'influencer les processus fermentatifs variés; cette zone se déplace, selon l'âge du ferment, les

concentrations et l'état physique du substratum, le degré de pureté du ferment, les conditions expérimentales, etc.

3° En dehors de cet effet hydrogénique, il convient de signaler que d'autres cations sont susceptibles d'influencer l'activité des ferments d'une manière toute particulière, souvent même d'une façon plus énergique que les cations d'hydrogène : il suffit de rappeler à ce sujet les cations métalliques (Ag, Cu, Hg, Zn, etc.), dont l'effet dit « oli-

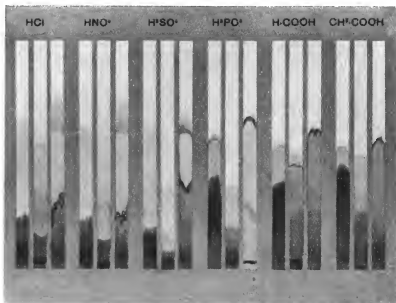


FIG. 3 — Influence des anions sur la pénétration des matières colorantes : tous les acides sont au $pH = 4,0$ (KOPACZEWSKI).

gométallique » est susceptible de fausser les résultats obtenus avec des ions H^+ .

4° Bien plus, les anions, congénères aux ions H^+ dans les molécules acides, interviennent à coup sûr dans l'activité des acides : cet effet anionique, que nous avons démontré, en 1914, d'une manière correcte, sur des ferments purifiés par l'électrodialyse et en s'appuyant sur une large base expérimentale, est actuellement corroboré par divers travaux expérimentaux.

5° Toutes ces conclusions sont valables pour les phénomènes s'accomplissant dans des conditions habituelles d'expérimentation, c'est-à-dire sans éliminer, au fur et à mesure, les produits de fermentation, lesquels peuvent exercer une action collatérale, perturbatrice ; dans des milieux

« constamment renouvelés », selon la technique d'EFFRONT, ces conclusions peuvent subir des corrections, et il sera important de les soumettre à cette épreuve.

W. KOPACZEWSKI.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN (E.) et FODOR (A.). *Fermentforsch.*, 1916, **1**, p. 533.
 ABEL. *Zeit. Elektrochem.*, 1913, **19**, p. 937.
 ACHER. *Amer. chem. Journ.*, 1912, **48**, p. 364.
 BARENDRECHT (H. P.). *Rev. trav. chim. Pays-Bas*, 1920, **1**, p. 2.
 BERTRAND (G.) et ROSENBLATT (M^{lle}). *Ann. Inst. Pasteur*, 1909, [23, p. 311; 1912, **26**, p. 321 et 992.
 BERTRAND (G.) et COMPTON. *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **172**, p. 1071.
 BREIDIG, MILLIAN et BRAUN. *Zeit. Elektrochem.*, 1912, **18**, p. 535.
 BREIDIG et WEINMEYER. *Zeit. physik. Chem.*, 1908, **35**, p. 602.
 BREIDIG et WILKE. *Biochem. Zeit.*, 1908, **11**, p. 34.
 BRINKS. *Amer. Journ. Botany*, 1925, **12**, p. 119.
 BRUINE (DE). *Arch. néerl. Physiol.*, 1918, **2**, p. 34.
 COHEN (B.) et CLARK (W. H.). *Journ. Bacteriol.*, 1919, p. 409.
 COLE (M^{lle} A.). Thèse de New-York, 1922.
 COMPTON (A.). *Proceed. Roy. Soc.*, 1915, **88**, p. 407.
 EFFRONT (J.). *Annales de Zymologie*, 1929, **1**, p. 1.
 FALES (H. A.) et NELSON (D. M.). *Amer. chem. Soc.*, 1915, **37**, p. 2769.
 FOUARD (E.). Thèse Doct. ès sciences. Paris, 1907.
 FRANKEL (E. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 201.
 GOLDSCHMIDT. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1910, **70**, p. 627.
 GROLL (T.). *Arch. néerl. Physiol.*, 1917, **1**, p. 182.
 HAUX (A.) et MICHAELIS (L.). *Zeit. Biol.*, 1921, **73**, p. 104; 1912, **76**, p. 227.
 HEDGES et MYERS. Problem of physico-chemical periodicity. London, 1926.
 HIXON (R. M.). *Meddel. Nobel Instit.*, 1923, **4**, p. 28.
 HOPKINS et WANN. *Botanical Gaz.*, 1926, **81**, p. 33.
 JONGE (J. A. DE). *Arch. néerl. Physiol.*, 1917, **1**, p. 182.
 KJELDGAHL (J.). *C. R. labor. Carlsberg*, 1879, **1**, p. 111.
 KOEHLER (F.). *Biochem. Zeit.*, 1920, **106**, p. 194.
 KOPACZEWSKI (W.). Thèse ès sciences, Fribourg, 1911; *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1912, **80**, p. 182; *C. R. Acad. Sc.*, 1913, **156**, p. 918 et p. 1853; 1911, **158**, p. 610; *Ann. Inst. Pasteur*, 1913, **27**, p. 523; 1915, **29**, p. 457; *Bioch. Zeit.*, 1913, **56**, p. 95; 1914, **66**, p. 501; *Internat. Zeit. physik-ch. Biol.*, 1914, **1**, p. 420; *Rev. gén. Sciences*, 1922, **33**, p. 338; *Arch. Science biol.*, 1923, **5**, p. 185; *Nature*, 1928, n° 2792, p. 201; *Protoplasma*, 1928, **5**, p. 14. Etat actuel de nos connaissances sur les ferments, *Chemik Polski*, 1914, **11**, p. 529; Catalyse et ses applications, Paris 1925 (Vigot, éditeur); *Traité de Biocolloïdologie*, Paris, 1934, **3**, fasc. 1 (GAUTHIER-VILLARS, éditeur); Etat actuel de nos connaissances sur les ferments, *Protoplasma*, 1932, **16**, p. 132.
 LLOYD (M^{lle} D.). *Arch. Entwicklungsmech.*, 1914, **38**, p. 402.
 LOOT. *Bot. Magaz. Tokio*, 1927, **44**, p. 33.
 MENDELEEFF (M^{lle} P.). *Soc. Biol.*, 1921, **90**, p. 987.
 MICHAELIS (L.) et PEGHSTEIN (H.). *Biochem. Zeit.*, 1914, **59**, p. 77.
 PAUL et KROENIG. *Zeit. physik. Chem.*, 1896, **78**, p. 444.
 PAULI (W.). *Ffluger's Archiv.*, 1910, **136**, p. 491.
 PEIRI (L.). *Boll. Staz. Patol. veget.*, Roma, 1929, **9**, p. 93.

- PRANDICZ-NEMINSKI. *Biochem. Zeit.*, 1927, **192**, p. 145.
 PRICEANT. *Thèse de Fribourg*, 1910.
 RICHEL (Ch.). *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, **38**, p. 738.
 ROBBINS. *Journ. gen. Physiol.*, 1921, **6**, p. 259.
 ROCASOLANO (A. DA GR.). *C. R. Ac. Sc.*, 1921, **173**, p. 512.
 SALTER (R. M.) et MC. ILVAINE. *Journ. agric. Res.*, 1920, **19**, p. 73.
 SLEIJTER. *Nederl. Tijd. Genees.*, 1928, **66**, p. 572.
 SNEYHLAGE. *Zeit. physik. Chem.*, 1913, **85**, p. 211.
 SOERENSEN (S. P. L.). *Biochem. Zeit.*, 1909, **21**, p. 331.
 SZYSZKOWSKI (B. DE). *Zeit. physik. Chem.*, 1912, **78**, p. 426.
 TAYLOR. *Zeit. Electrochem.*, 1911, **20**, p. 201.
 TRAUBE (J.). *Koll. Beil.*, 1911, **3**, p. 265.
 WEBB (R. W.). *Ann. botanic. Garden*, 1919, **6**, p. 201.
 WENT. *Akad. Wetenschap Amsterdam*, 1919, **21**, p. 479.
 WILLSTÄTTER (R.) et CZANYI. *Zeit. f. physiol., Chem.*, 1921, **117**, p. 172.

Les tests de l'indoxylémie et de l'indoxylurie.

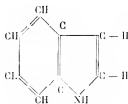
INTRODUCTION

Les applications de la chimie biologique à la clinique deviennent de plus en plus utiles à mesure qu'elles se font plus précises. C'est ainsi que depuis quelques années on parlait de la question de l'indoxyle sans en tirer de grandes conclusions pratiques, lorsque dernièrement des méthodes de dosage de ce corps ont été mises au point.

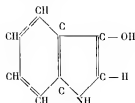
Leurs précisions suffisantes pour la clinique courante et leur simplicité ont permis de dégager les tests de l'indoxylémie et de l'indoxylurie et par là des enseignements nouveaux et utiles pour la médecine moderne.

RAPPEL DES NOTIONS BIOCHIMIQUES SUR L'INDOXYLE

L'indol est un corps à double noyau, de la série hétérocyclique : c'est un benzopyrrol :



L'indoxyle, dérivé oxygéné du précédent, dans le schéma duquel un CH disparaît remplacé par un COH, s'écrit :



Enfin les dérivés oxydés de l'indol donnent facilement des dérivés conjugués, tant avec l'acide sulfurique qu'avec l'acide glycuronique. Nous n'indiquerons pas ici les méthodes de préparation et de synthèse des corps de la série indolique. Le lecteur n'aura qu'à se reporter aux remarquables articles de MAILLARD [40] sur la question.

Il est maintenant de notion courante, à la suite des derniers travaux de GUY-LAROCHE [35], de GRIGAUT [16 bis], etc., que l'indol se forme dans l'intestin à la suite de la digestion et de la dégradation de divers amino-acides. L'indol, absorbé par l'intestin, est transformé par l'organisme en un produit d'oxydation, l'indoxyle, qui se combine ensuite à l'acide sulfurique pour former l'acide indoxylsulfurique qui s'élimine dans les urines. Il est d'ailleurs possible que, dans certaines conditions pathologiques, l'indol puisse être formé ailleurs que dans l'intestin. L'indoxyle a été appelé *indican* à cause de la propriété commune qu'il possède avec l'indican des plantes, de donner de l'indigo par hydrolyse et oxydation. Mais, ainsi que le fait remarquer GRIGAUT, l'analogie entre les deux substances ne pourrait être poussée plus loin, l'indican des plantes étant un glucoside de l'indoxyle, tandis que l'indican urinaire est un sulfo ou un gluco-conjugué de l'indoxyle.

HISTORIQUE

La présence de l'indoxyle dans les urines sous le nom d'indigotine puis d'urocyanine et enfin d'indican était connue depuis très longtemps, mais ce qu'on savait de ce corps et des transformations qu'il subit dans l'organisme était resté des plus imprécis jusqu'aux remarquables travaux de MAILLARD [40] en 1902. C'est qu'en effet, avant lui, les méthodes de recherche et de dosage de ce corps étaient presque inexistantes.

Les véritables tentatives de dosage commencèrent avec JAFFE [19] dès 1870. Mais sa méthode, application de la méthode d'oxydation, était très imparfaite. De cette époque date une série de travaux de recherches expérimentales sur la physiologie de l'indol : JAFFE [19], FULAKOSKY et HERING (1874); CHRISTIANI (1878).

Une deuxième étape apparut avec les travaux de MAILLARD [40] en 1902

et 1903. Il mit au point une méthode très précise qui permit des dosages plus rigoureux. Malheureusement, sa technique était un peu longue, délicate, et nécessitait une assez grande quantité de liquide physiologique. Néanmoins, elle servit à toute une série de travaux sur la physiologie de l'indol : GAUTIER (1908), HERVIEUX [18] (1910), METCHNIKOFF (E.) [42 à 45] (1908-1910-1913-1914) et ses élèves étudient particulièrement le mécanisme du passage de l'indoxyle dans l'urine et le sang. Mais, jusqu'ici, peu de travaux purement cliniques avaient été publiés. C'est à OBERMAYER et POPPER [47] que revient le mérite d'avoir découvert en 1911, au moyen d'une réaction, peu sensible d'ailleurs, l'existence d'une rétention de corps de la série aromatique (indol) chez les urémiques.

OBERMAYER [47] proposait une méthode simple et rapide, conservant le même principe que celle de MAILLARD, mais s'en écartant dans les détails. Ces deux auteurs allemands et DORNER [9] (1914) à leur suite ont cru pouvoir affirmer que l'indoxylémie était constante chez tous les urémiques, et que son taux croissait parallèlement à celui de l'urée. Puis JOLLES [20 à 23] (1915-16), ayant mis au point une réaction colorimétrique beaucoup plus sensible que celle d'OBERMAYER, les auteurs de langue allemande ont multiplié leurs travaux dans l'espoir de trouver un corps dont l'étude fût plus intéressante que celle de l'urée.

Les travaux de HAAS [14 à 15], de BECHER [1 à 3], de ROSENBERG [52 à 54] amenèrent ce dernier à modifier la conception théorique d'OBERMAYER, tout en conservant ses conclusions pratiques.

En France, les recherches sur la physiologie de l'indol, de l'indican, de l'indoxyle continuaient, précisant tant l'origine intestinale de l'indoxyle que l'organe où se produit l'oxydation et la conjugaison de l'indol (BLUMENTHAL, LABBÉ et VITRY), [29 à 31], (TROISIER et BERTHELOT) [62 à 63]. Puis, de divers côtés, on étudia le côté clinique de la question de l'indican.

DERRIEN [6 à 8], à Montpellier, reprend les conclusions d'OBERMAYER. Celui-ci estimait que la recherche de l'indoxyle dans le sang pouvait fournir au point de vue du diagnostic et du pronostic de l'urémie des indications aussi précoces que celles que donne le dosage d'urée. Les recherches de DERRIEN [8], de GIRAUD [10], puis de M^{lle} GIRAUD [13] (1914-1917-1920) à l'aide d'une technique différente et beaucoup plus sensible (technique aurique de VILLE) conduisirent ces auteurs, par des analyses en série chez de nombreux malades, à des conclusions tout à fait différentes. Puis, THIERS [57 à 61], à Lyon, adopte les conclusions de ROSENBERG et prétend que, laissant de côté l'indoxylémie physiologique d'HERVIEUX et les hyperindoxylémies modérées (d'origine, dit-il, banales), les indoxylémies fortes sont caractéristiques des états urémiques. — Travaux de THIERS [60] et de KRAUTHAMMER [27] (1930-1931). Enfin, dernièrement, à Paris, la question est étudiée de très près par PHOCAS [48] (1917), par RATHERY et SIGWALD [50] (1930), RATHERY et DEROT (1932) [49].

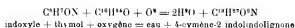
GRIGAUT, mettant au point une excellente méthode de dosage basée sur la réaction de JOLLES, les recherches se multiplient, tant au point de vue physiologique [travaux de GUY-LAROCHE, GRIGAUT et POUMEAU-DELILLE (1929), GUY-LAROCHE et POUMEAU-DELILLE (1932), GUY-LAROCHE et DESBORDES (1933), HEITZ-BOYER et GRIGAUT (1933)] qu'au point de vue clinique (GUY-LAROCHE, SCHULMANN et DESBORDES, GUY-LAROCHE et DESBORDES, SÉRANE et MAIRE, GUY-LAROCHE, GRIGAUT, SÉRANE et BRÉBIER).

A l'étranger, la question de l'indoxyle ne laisse pas les travailleurs indifférents. TERZANI [56 bis] (1924), BELTRAMETTI [4] en Italie (1932); UNDERHILL et SIMPSON [64] (1920), MONIAS et SHAPIRO (1930) en Angleterre; KROKIEWICZ [28] (1927) en Pologne; LIVIERATO et SIMONETO [39] (1930) dans les pays scandinaves; CASTEX et STEINGART [5] (1928) en Amérique du Sud, publient les résultats de leurs recherches sur cette question.

MÉTHODES DE DOSAGE

Une méthode de dosage de l'indoxyle dans le sang et l'urine, basée sur la réaction qu'a fait connaître JOLLES en 1917, a été récemment mise au point par GRIGAUT. Suivant ses données, la méthode avait été utilisée depuis quelques années et a déjà servi à de nombreux travaux: GUY-LAROCHE et POUMEAU-DELILLE (1932) [35], GUY-LAROCHE et DESBORDES (1932) [33]. Elle a été publiée tout dernièrement par son auteur (HEITZ-BOYER et GRIGAUT, 1933) [46 bis].

La réaction de JOLLES résulte de l'oxydation simultanée de l'indoxyle et du thymol avec formation d'une matière colorante rouge, qui passe au violet par les acides concentrés et correspond à la condensation d'une molécule d'indoxyle avec une molécule de thymol selon l'équation:



Cette réaction est plus sensible que celle de JAFFÉ. Il est à remarquer toutefois que l'hématine s'oppose à la réaction et que les dosages pratiqués en présence de ce corps ne peuvent conduire qu'à des résultats erronés ou même à une réaction nulle comme dans le cas d'urines hémoglobiniques ou de sérums hémolysés.

A. — DOSAGE DE L'INDOXYLE DANS LES URINES (TECHNIQUE DE GRIGAUT) :

Réactifs.

a) Réactif d'OVERMAYER :

| | |
|--|-----------|
| Acide chlorhydrique concentré. | 1.000 gr. |
| Perchlorure de fer liquide | 3 g.. |

b) Solution de thymol :

| | |
|-----------------------|---------|
| Thymol | 5 gr. |
| Alcool à 95°. | 100 gr. |

c) Chloroforme ordinaire :

d) Sous-acétate de plomb liquide.

e) Solution mère titrée d'indoxyle : solution à 0,100 par litre préparée au moyen d'indoxyl-sulfate de potasse (0 gr. 188 d'indoxyl-sulfate de potasse correspondent à 0 gr. 100 d'indoxyle).

f) Solutions titrées à 10, 20, 30 milligr. etc. d'indoxyle par litre obtenue en diluant en proportions convenables la solution titrée mère précédente.

Pour le dosage colorimétrique, ces solutions seront additionnées de 1/10 de leur volume d'eau de manière à se placer dans les mêmes conditions de dilutions que l'urine déféquée.

Techniques.

L'urine est additionnée de 1/10 de son volume de sous-acétate de plomb liquide puis filtrée.

L'hématine s'opposant à la réaction de JOLLES, l'urine examinée doit être exempte de toute trace d'hémoglobine.

1° DÉTERMINATION AU MOYEN DU COLORIMÈTRE. — On place 5 cm³ d'urine déféquée dans un tube à essai et 5 cm³ de solution aqueuse d'indoxyle diluée au 1/10, dans un second tube (cette dilution a pour but de se mettre dans les mêmes conditions que l'urine déféquée). On verse ensuite dans chacun des tubes à 1 cm³ de solution alcoolique de thymol et après mélange 9 cm³ de réactif d'OVERMAYER. On mélange à nouveau. Les deux tubes sont abandonnés au repos pendant une demi-heure, puis additionnés chacun de 5 cm³ de chloroforme; on agite, on laisse déposer cinq minutes et on procède à l'évaluation colorimétrique.

Pour cela, on élimine par simple inclinaison la majeure partie du liquide chlorhydrique qui surnage les couches chloroformiques colorées. On verse ensuite ces couches chloroformiques respectivement dans les deux cuves d'un colorimètre de Duboscq, en entraînant en même temps une partie de la liqueur chlorhydrique. Cette précaution est indispensable, car le sel chlorhydrique qui constitue la matière colorante violette n'est stable qu'en présence de *HCl concentré*. En l'absence d'acide fort et concentré, la dissociation du sel se produit instantanément, libérant la base qui est rose et d'intensité colorée beaucoup moindre.

Les cuves du colorimètre étant mises en place, les plongeurs seront mis en contact directement avec la couche chloroformique en traversant la légère couche chlorhydrique surnageante, maintenue à dessein.

L'évaluation colorimétrique se fera à la manière habituelle par le rapport des hauteurs lues après égalisation des teintes.

2^e DÉTERMINATION AU MOYEN DES ÉCHELLES COLORÉES. — L'emploi de solutions étalons titrées d'indoxyle devient ici inutile.

L'urine est additionnée de 1/10 de son volume de sous-acétate de plomb liquide puis filtrée.

On utilise un tube indoxymétrique constitué ainsi : tube à essai de 14 mm. de diamètre intérieur, marqué d'un trait aux divisions 5, 6, 15 et 20 cm³ à partir du fond, ce qui permet de procéder directement aux additions successives de liquides, sans avoir besoin de recourir aux pipettes graduées.

On place 5 cm³ d'urine déféquée et 1 cm³ de solution alcoolique de thymol.

On ajoute 9 cm³ de réactif d'OBERMAYER.

On mélange à nouveau.

On laisse en contact une demi-heure et on ajoute 5 cm³ de chloroforme.

On agite et on laisse déposer cinq minutes. La coloration violette du tube indoxymétrique est alors évaluée au moyen de l'échelle colorimétrique de HEITZ-BOYER et GRIGAUT.

L'emploi des tubes indoxymétriques de GRIGAUT est indispensable, lorsqu'on veut utiliser l'échelle colorimétrique et les indoxymètres dont les teintes ont été étalonnées en utilisant des tubes à essais de 14 mm. de diamètre intérieur.

On peut aussi utiliser pour la lecture les indoxymètres. Pour plus de détails sur cette question, nous renvoyons les lecteurs à l'article original de HEITZ-BOYER et GRIGAUT dans le *Journal médical français* [16 bis].

B. — DOSAGE DE L'INDOXYLE DANS LE SÉRUM SANGUIN.

Réactifs.

On utilise les mêmes réactifs que pour le dosage de l'indoxyle dans l'urine (même solution mère à 0 gr. 100 d'indoxyle par litre, à partir de laquelle on préparera des solutions titrées à 1, 5, 10, 20 milligr. d'indoxyle par litre). Pour le dosage colorimétrique, ces solutions seront additionnées de leur volume d'acide trichloracétique à 20 % de manière à se placer dans les mêmes conditions de milieu et de dilution que pour le sérum désalbuminé.

Technique

L'hématine s'opposant à la réaction de JOLLES, le sérum examiné doit être exempt de toute trace d'hémolyse. Le sérum sanguin est additionné

de son volume d'acide trichloracétique à 20 %, on ajoute et on filtre. Le dosage se fait ensuite comme pour l'urine.

1° DÉTERMINATION AU MOYEN DU COLORIMÈTRE. — On place 5 cm³ de sérum sanguin désalbuminé dans un premier tube à essai, puis dans un second tube 5 cm³ de solution titrée d'indoxyle (additionnée de son volume d'acide trichloracétique à 20 %, de façon à reproduire les conditions de dilution du sérum désalbuminé).

On verse ensuite dans chacun des tubes 1 cm³ de solution alcoolique de thymol, puis, après mélange, 9 cm³ de réactif d'OBERMAYER. On mélange à nouveau.

Les deux tubes indoxymétriques sont abandonnés au repos pendant une demi-heure, puis additionnés chacun de 5 cm³ de chloroforme.

On agite, on laisse déposer cinq minutes et on procède à l'évaluation colorimétrique ainsi qu'il a été indiqué à propos du dosage dans les urines.

2° DÉTERMINATION AU MOYEN DES ÉCHELLES COLORÉES. — On peut également utiliser avec avantage les échelles colorimétriques d'HEITZ-BOYER et GRIGAUT, en se servant des tubes indoxymétriques ou des indoxymètres.

Dans un tube indoxymétrique (voir précédemment), on place 5 cm³ de sérum désalbuminé et 1 cm³ de solution alcoolique de thymol. On mélange.

On ajoute 9 cm³ de réactif d'OBERMAYER; on mélange à nouveau.

On laisse en contact une demi-heure et on ajoute 5 cm³ de chloroforme.

On agite et on laisse déposer cinq minutes.

La coloration violette du tube indoxymétrique est alors évaluée au moyen de l'échelle indoxymétrique.

VALEUR PRATIQUE DES TESTS

1° TAUX NORMAUX D'INDOXYLE DANS L'URINE ET LE SANG.

A. URINES. — Le taux normal de l'indoxyle dans l'urine est d'environ 10 milligr. par litre. Ainsi que le pensent HEITZ-BOYER et GRIGAUT [16 bis], « dans les troubles du fonctionnement intestinal, il peut s'élever jusqu'à 100 milligr. et plus. D'une façon générale à partir de 30 milligr., il y a un retentissement net et plus ou moins accentué d'un sujet à l'autre; à partir de 50 milligr., des malaises variés surgissent alors d'une façon indiscutable et se manifestent toujours ».

Les chiffres relevés ici concernent la concentration par litre. Quant au débit de l'indoxyle éliminé dans les urines, on tend à le considérer

comme peu intéressant. GUY-LAROCHE et GRIGAUT [38] pensent que la concentration donne seule une idée exacte du processus toxique à mesurer. C'est qu'en effet leurs recherches ont permis de montrer qu'entre autres nombreuses causes de variations de l'indoxyle urinaire, l'absorption d'eau et la diurèse avaient une grande influence. Le débit de l'indoxyle urinaire est fonction de ces deux facteurs. En effet, si, à la faveur des boissons, on double ou on triple le volume des urines des vingt-quatre heures, on voit le débit de l'indoxyle suivre la même courbe et doubler et tripler dans le même laps de temps.

La concentration de l'indoxyle est beaucoup plus stable. Chez de nombreux sujets, elle varie un peu au cours des diverses mictions des vingt-quatre heures. C'est ainsi qu'on a observé qu'elle peut osciller seulement entre 11 et 14, alors que le débit triple sous l'influence de la diurèse. Chez d'autres sujets, au contraire, la concentration subit des variations considérables qui peuvent s'accroître dans de grandes proportions à la suite d'absorption de certaines quantités d'eau.

Afin de se mettre à l'abri de ces variations, on a cherché quel moment de la journée se montrait le plus propice pour établir un test de l'indoxylurie représentatif de cet état chez un individu donné. L'étude d'un grand nombre de faits a montré que les échantillons d'urine prélevés loin des repas et loin des ingestions de boissons présentait une grande constance dans les résultats, et on a choisi comme test de l'indoxylurie la concentration de l'urine du matin au réveil.

B. SANG. — La teneur du sérum sanguin en indoxyle est normalement inférieure à 0 milligr. 5 par litre, quantité insuffisante pour donner une teinte dans les conditions de la technique précédente. Ce n'est qu'à partir de 1 milligr. par litre que la réaction devient tout à fait nette.

Il s'agit alors d'hyperindoxylémie. Celle-ci peut s'élever dans les cas pathologiques jusqu'au chiffre de 30 milligr. par litre de sérum et plus.

2° RECHERCHES MODERNES SUR LA VALEUR PRATIQUE DES DOSAGES DE L'INDOXYLE.

A. PHYSIOLOGIE. — Parmi les tout derniers travaux sur la physiologie de l'indoxyle, signalons ceux de GUY-LAROCHE [32, 33, 35], GRIGAUT [16 bis] et POUMEAU-DEILLE [35] (1929 à 1932), concernant l'étude expérimentale du mécanisme de la concentration de l'indoxyle urinaire. Ces auteurs ont précisé, entre autres choses, l'augmentation de la concentration urinaire de l'indoxyle sous l'influence des chocs tant anaphylactiques que provoqués par l'injection intraveineuse de peptone, de vaccin T. A. B. ou de DMELCOS. Ils ont montré, en outre, la constance de l'hyperindoxylurie au cours des entérites fermentatives, malgré l'absence, la plupart du temps, de signes fécaux révélateurs de putréfactions.

En ce qui concerne le mécanisme de passage de l'indoxyle dans l'urine et lesang, mentionnons les articles d'HEITZ BOYER et GRIGAUT (1932) [46 bis], en insistant particulièrement sur leurs études de la perméabilité intestinale à l'indoxyle.

Dans un autre ordre d'idées, on a recherché de divers côtés quel était l'organe où se produisait l'oxydation et la conjugaison de l'indol. Les expériences récentes de GUY-LAROCHE et DESBORDES [32, 33] (1932) ont confirmé l'opinion qu'on se faisait sur le rôle prépondérant du foie dans ce phénomène. Ces auteurs ont montré que, si on injecte de l'indol dans la veine porte, on trouve de l'indoxyle dans la veine sus-hépatique. Cette action oxydante du foie est massive.

B. FAITS CLINIQUES. — Au point de vue clinique l'*indoxylurie* comme test du fonctionnement intestinal a été étudiée par GUY-LAROCHE [38], HEITZ-BOYER [46 bis] et GRIGAUT [46 bis, 38] (1932-1933). L'appréciation du taux de l'indoxyle dans les urines, envisagé au point de vue de sa concentration, s'avère comme un moyen d'apprécier l'état du fonctionnement intestinal et de la résorption toxique. Bien qu'en rapport direct avec les putréfactions intestinales dont il découle, il ne présente cependant avec celles-ci que peu de parallélisme. On a observé, en effet, que des putréfactions abondantes révélées par l'analyse fécale pouvaient ne donner qu'un chiffre faible d'indoxyle urinaire, tandis qu'au contraire on pouvait voir une indoxylurie abondante sans putréfaction fécale augmentée. C'est que l'absorption de l'indol intestinal est conditionnée par des facteurs multiples, parmi lesquels figurent la qualité de la digestion, l'état du transit, l'hydratation du bol fécal, l'état de la flore bactérienne intestinale. Mais le facteur dominant, bien mis en évidence par HEITZ-BOYER, réside dans la perméabilité de la muqueuse intestinale conditionnant au premier chef la résorption toxique, et par là, le chiffre de l'indoxyle urinaire qui en est la mesure.

Aussi, comme le disent GUY-LAROCHE et GRIGAUT [38], « bien que tirant son origine des putréfactions intestinales, l'indoxyle urinaire est en relation, avant tout, avec la perméabilité de la muqueuse intestinale et traduit l'intensité de la résorption dans le caeco-côlon ».

On voit immédiatement tout l'intérêt que présente, en clinique, le test « indoxyle urinaire », soit pour apprécier le fonctionnement intestinal, soit pour juger d'une thérapeutique ou d'un régime donnés.

L'*indoxylémie* a une grande valeur comme test d'insuffisance rénale.

A l'heure actuelle, le phénomène est particulièrement étudié par trois écoles.

A Paris, par GUY-LAROCHE et ses collaborateurs, GRIGAUT, SERANE, BREHIER, DESBORDES; par RATHERY et ses élèves (SIGWALD).

A Montpellier, par G. GIRAUD, M. GIRAUD et MORTIER.

A Lyon, par THIERS et KRAHAMMER.

Quelques discussions de doctrines séparent ces auteurs, et leurs opinions ne sont pas entièrement concordantes; cependant, ils sont du même avis sur un certain nombre de faits :

1° AU COURS DES NÉPHRITES AIGÜES GRAVES.

L'indoxylémie est de règle, mais ne permet pas, de même que l'hyperazotémie, de porter un pronostic toujours très grave, puisque les néphrites, même très indoxylémiques, peuvent guérir. Mais la régression de l'indoxyle doit permettre d'annoncer une amélioration et le traitement dirigé contre l'indoxylémie peut avoir une influence favorable sur l'évolution heureuse de ces néphrites.

2° AU COURS DES NÉPHRITES CHRONIQUES GRAVES.

La constatation d'une indoxylémie forte et persistante présente une valeur pronostique de mauvais augure, même si l'urée venait momentanément à baisser. On doit se baser sur la persistance de l'indoxyle en excès dans le sang, *pour affirmer le danger dont sont menacés les malades.*

Cependant l'apparition d'une indoxylémie perceptible pour la réaction de JOLLES-GRIGAUT est-elle toujours le fait de lésions rénales?

« Certains auteurs, dit GUY-LAROCHE [38], ont émis l'opinion qu'elle est sous la dépendance de facteurs extra-rénaux très variés, qui peuvent très souvent la réaliser à eux seuls : gangrène, occlusion intestinale, ictère hémolytique, hyperproduction d'indoxyle dans l'intestin. PAILLARD accuse ce dernier facteur comme une cause possible d'hyperindoxylémie.

« D'après de très nombreux dosages faits depuis plusieurs années chez des malades atteints d'affections les plus variées, on n'a jamais rencontré jusqu'ici de cas positifs en dehors d'affections des reins. »

GUY-LAROCHE a observé des cas dans lesquels existait une hyperproduction notable d'indol intestinal, traduit par une grave hyperindoxylurie, sans qu'il ait été permis de déceler, même d'une manière fugace, une réaction de l'indoxyle dans le sang. Cependant, ce phénomène peut être produit expérimentalement. En faisant ingérer à des individus normaux des quantités élevées d'indol (5 à 10 centigr.), on peut faire apparaître une réaction positive mais fugace dans le sérum sanguin (GUY-LAROCHE et DESBORNES). Ce fait montre que les reins sont, à l'état normal, susceptibles d'éliminer rapidement des quantités considérables de cette substance, et cela explique que la rétention ne se produit d'une façon permanente que dans les affections rénales importantes.

Ainsi l'hyperindoxylémie est-elle extrêmement intéressante dans les affections chroniques des reins. Elle n'est parallèle ni à l'albuminurie, ni à l'hypertension, ni à la rétention chlorée, ni à la rétention urique.

Elle manque chez les sujets atteints d'albuminurie simple ou de néphrite hydropyène pure.

Chez les malades à la période initiale de l'azotémie, alors que la rétention azotée est minime ou normale, le test indoxylémique est généralement négatif. Chez ces sujets, on peut essayer d'établir un parallélisme avec l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine, ainsi que l'ont fait GUY-LAROCHE, SCHULMANN et DESBORDES chez le vieillard [36].

Chez les sujets à la période d'azotémie confirmée, oscillant entre 0,70 et 1 gr., l'hyperindoxylémie est beaucoup plus fréquente. Lorsque l'azotémie dépasse le gramme, l'hyperindoxylémie est presque toujours de règle, mais sans qu'il y ait de proportionnalité. GUY-LAROCHE et ses collaborateurs citent les chiffres suivants :

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Moins de 1 gr. d'urée | 1 à 5 milligr. d'indoxyle. |
| 3 gr. d'urée. | 45 — — |
| 4 gr. — | 35 — — |
| 4 gr. 30 — | 38 — — |
| 2 gr. 75 — | 30 — — |
| 2 gr. 20 — | 45 — — |
| 3 gr. 50 — | 35 — — |

La mise en évidence d'indoxyle dans le sang au cours d'un état rénal chronique indique l'existence de lésions sérieuses du parenchyme rénal. Ce fait explique que, chez les asystoliques ordinaires à reins congestionnés et chez les cardio-rénaux d'origine cardiaque, on n'ait jamais constaté d'hyperindoxylémie, alors que sa présence a coïncidé avec l'existence de lésions rénales scléreuses permanentes et d'une insuffisance rénale avec azotémie.

En résumé, les taux égaux ou supérieurs à 10 milligr. sont le fait de néphrites chroniques graves à la période ultime de leur évolution, et la mort peut être prédite à une échéance de quelques semaines ou de quelques mois. Les taux légers sont, au contraire, d'une interprétation plus délicate. On voit par là que l'indoxylémie, chez les rénaux, complète les renseignements fournis par les autres épreuves rénales et est susceptible, dans certains cas, d'apporter des précisions sur le diagnostic, le pronostic et l'évolution de la maladie.

JEAN DESBORDES.

(Laboratoire du professeur GUY-LAROCHE. Hôpital Tenon.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BECHER. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1919, **129**, p. 8.
- [2] BECHER. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1920, **134**, p. 325.
- [3] BECHER. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1924, **145**, p. 222.
- [4] BELTRAMITI. *Clinica medica italiana*, juin 1932, p. 43.

- [5] CASTEX M.) et STEINGART M.). *Archiv. argentin. u. enfermedades del aparato digest. y de la nutrition*, 1928, **8**, p. 403.
- [6] DERRIEN. *Soc. chim. de Fr.*, juin 1910.
- [7] DERRIEN. *Soc. chim. de Fr.*, juillet 1916.
- [8] DERRIEN et M^{lle} GIRAUD (M.). *Soc. chim. de Fr.*, avril 1917.
- [9] DORNEL. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1914, **113**, p. 342.
- [10] GIRAUD (G.). *Journal médical français*, 1930, p. 329.
- [11] GIRAUD (G.), GIRAUD (M.) et MONNIER (P.). *Journal médical français*, 1933, p. 234.
- [12] GIRAUD (G.) et M^{lle} GIRAUD (M.). *Paris médical*, 1914.
- [13] M^{lle} GIRAUD (M.). *Thèse de médecine*, Montpellier, 1917.
- [14] HAAS. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1916, **119**, p. 177.
- [15] HAAS. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1917, **42**, p. 1363.
- [16] HEIM et TCHERTKOFF. *Recue médicale de la Suisse romande*, 1918, **38**, p. 15.
- [16 bis] HEITZ-BOYER et GRIGAUT. *Journal médical français*, 1933, p. 230.
- [17] HERVIEUX. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, p. 622.
- [18] HERVIEUX. *Thèse Doct. ès sciences*, Paris, 1908.
- [19] JAFFÉ. *Archiv für die gesamte Physiologie*, 1870, **53**, p. 448.
- [20] JOLLES. *Zeits. für physiologische Chemie*, 1915, **94**, p. 79.
- [21] JOLLES. *Zeits. für physiologische Chemie*, 1915, **95**, p. 29.
- [22] JOLLES. *Biochem. Zeitung*, 1915, **68**, p. 347.
- [23] JOLLES. *Biochem., Zeitung*, **69**, p. 467.
- [24] JOLLES. *Arch. d. Pharm.*, 1928, **266**, p. 40.
- [25] KLEIN. *Zentralblatt für innere Medizin*, 1915, **48**, p. 1437.
- [26] KLEIN. *Medizinische Klinik*, 1925, **21**, n° 22.
- [27] KRAUTHAMMER. *Thèse de médecine*, Lyon, 1930.
- [28] KRUKIEWICZ. *Polska gazeta lekarska*, mai 1927.
- [29] LABBÉ et VITRY. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1907.
- [30] LABBÉ et VITRY. *C. R. Soc. Biol.*, novembre 1907.
- [31] LABBÉ et VITRY. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1907.
- [32] LAROCHE (G.) et DESBORDS (J.). *C. R. Soc. Biol.*, janvier 1932.
- [33] LAROCHE (G.) et DESBORDS (J.). *Annales de Médecine*, 1932, **32**, p. 221.
- [34] LAROCHE (G.), GRIGAUT (A.), SÉRANE et BRÉHIER. *Journal médical français*, 1933, p. 230.
- [35] LAROCHE (G.) et POUYEAU-DELILLE. *Annales de Médecine*, 1932, **21**, p. 349.
- [36] LAROCHE (G.), SCHULMANN (E.) et DESBORDS (J.). *C. R. Soc. Biol.*, janvier 1933, p. 290.
- [37] LAROCHE G., GRIGAUT, BRÉHIER et DESBORDS. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, mars 1933, n° 41.
- [38] LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). *Bull. et Mém. de la Soc. de Médecine de Paris*, avril 1934, p. 247 et 258.
- [39] LIVIERATO et SIMONETO. *Acta medica scandinavica*, 1930, **74**, p. 59.
- [40] MAILLARD (L.-G.). *Dictionnaire de Physiologie de CHARLES RICHET*, **41**, p. 132.
- [41] MAILLARD. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1910, p. 347.
- [42 à 45] METCHNIKOFF. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, **22**, p. 929; 1910, **24**, p. 785; 1913, **27**, p. 893; 1914, **28**, p. 89.
- [46] OBERMAYER. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1890, p. 176.
- [47] OBERMAYER et POPPER. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1911, **72**, p. 332.
- [48] PHOCAS. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1927, **41**, p. 576.
- [49] RATHERY et DEROT. *Gazette médicale de France*, septembre 1932.
- [50] RATHERY et SIGWALD. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 1227.
- [51] ROSENBERG. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1916, p. 117-120.
- [52] ROSENBERG. *Archiv für experim. Pathologie und Pharmacologie*. Leipzig, 1916, **79**, p. 265-281.

- [53] ROSENBERG. *Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie*. Leipzig, 1920, p. 15-42.
- [54] ROSENBERG. *Deutsches Archiv für klinische Med.* Leipzig, 1917, p. 472-474.
- [55] SÉRANE et MAIRE. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, mars 1933.
- [56] SERRA. *Arch. ital. d'Urol.*, 1931, 8, p. 85.
- [56 bis] TERZANI. *Giornale da clinica medica*, 1924, 5, p. 68.
- [57] THIERS (H.). *C. R. Soc. Biol. de Lyon*, 1930, 403, p. 91.
- [58] THIERS (H.). *C. R. Soc. Biol. de Lyon*, 1931, 407, p. 162 et 643.
- [59] THIERS (H.). *La pratique médicale française*, 1930, p. 13.
- [60] THIERS (H.). *Journal de Médecine de Lyon*, 1931, p. 241.
- [61] THIERS (H.). *Journal médical français*, 1933, p. 243.
- [62] TROISIER et BERTHELOT. *C. R. Sc. Biol.*, 1912, 72, p. 259.
- [63] TROISIER et BERTHELOT. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 72, p. 309.
- [64] UNDERHILL et SIMPSON. *Journ. of biol. Chem.*, 1920, 44, p. 69.

Contributions à l'étude des méthodes de numération des microbes.

UTILISATION DU LIQUIDE DE HORWATH POUR LA TECHNIQUE DU COMPTE-MICROBES

Comme nous l'avons dit dans un précédent article [3] la numération des bactéries, dans la cellule compte-microbes, se heurte à deux difficultés principales : 1° on risque, du fait des mouvements des bactéries (mouvements propres et tremblements browniens), de compter plusieurs fois les mêmes éléments; 2° si l'on examine les germes sans coloration préalable, on laisse certainement passer inaperçus un nombre inconnu de germes. Il est donc naturel de chercher à la fois à colorer les bactéries et à les immobiliser. Cependant, il faut se garder d'ajouter aux émulsions bactériennes des substances susceptibles de produire une agglutination des germes, ou une précipitation des substances albuminoïdes. Il faut, de plus, faire en sorte que seules les bactéries soient nettement colorées, sans que le liquide de suspension soit trop teinté ou que se produisent des dépôts de matière colorante.

Pour résoudre ce problème, on a proposé, rappelons-le, l'emploi de différentes solutions : SCOTT et SCOTT [4] mélangeaient parties égales de l'émulsion bactérienne et de la solution suivante : solution de GIEMSA : 5 cm³; chlorure de sodium : 0 gr. 10; formaline : 4 cm³; eau distillée q. s. pour 100 cm³.

CALLISON [1] diluait l'émulsion bactérienne dans la proportion de 1/100, avec la solution suivante : HgCl₂ à 2 % : 100 cm³, ClH : 1 cm³, solution aqueuse de fuchsine acide à 1 % : 100 cm³.

WOHLFEL [6] utilisait, lui aussi, comme agent fixateur, le sublimé à la dose de 0,1 % dans une solution de NaCl.

STEINER [5], avant d'arriver au choix de la solution hydro-alcoolique de bleu de méthylène phéniqué (bleu de KIRCH), faisait agir les vapeurs d'éther sur les suspensions bactériennes, ce qui arrêtait rapidement la mobilité des germes, qu'il ne restait plus qu'à colorer.

Pour notre part, nous avons essayé différentes solutions colorantes, phéniquées ou non, additionnées ou non d'une certaine quantité de formol. Ayant constaté, en utilisant cette dernière substance, l'apparition de précipités gênants et d'agglutinats microbiens, nous avons rejeté l'emploi de formol, et renoncé même à l'emploi de l'acide phénique. Nous avons utilisé finalement une simple solution hydro-alcoolique de fuchsine. Nous avons obtenu, avec cette dernière solution, des résultats qui, sans être parfaits, nous ont semblé suffisants, pour peu qu'on laisse les microbes en contact avec la solution colorante pendant un temps suffisamment prolongé (quinze minutes) avant de placer l'émulsion à colorer dans la cellule compte-microbes.

Pourtant, nous nous distinguons nettement, sur ce point particulier, de la plupart des autres auteurs, qui ajoutaient à leur solution colorante des substances fixatrices ou antiseptiques. Aussi avons-nous tenu à essayer la solution, mise au point par HORWATH en 1930 [2], destinée spécialement à faciliter les numérations au compte-microbes. Ce sont les résultats des essais effectués en utilisant ce milieu de dilution, que nous allons exposer.

HORWATH utilisait, depuis plusieurs années, pour titrer des vaccins, la technique de la chambre à numération (hématimètre de THOMA-ZEISS, puis compte-microbes de HELBERT-GLYNN). Il était ainsi arrivé à penser qu'il fallait arrêter les mouvements des microbes, sans toutefois utiliser pour cela de substances fixatrices. Il eut l'idée d'utiliser, dans ce but, des liquides d'une forte viscosité, incapables, pourtant, de produire des modifications osmotiques des corps bactériens ou de permettre la multiplication des germes. Il se rallia finalement à une solution *glycérinée* à laquelle il ajouta une certaine quantité de violet de gentiane. Nous avons préparé cette solution de la façon suivante :

| | |
|--|--------------------|
| Solution de violet de gentiane à 10 % dans l'alcool à 95°. | X gouttes. |
| Glycérine | 30 cm ³ |
| Alcool à 95° | 10 — |
| Eau distillée. | 60 — |

Pour utiliser ce liquide, nous nous sommes bornés à effectuer les dilutions nécessaires (généralement au 1/10 : 1 cm³ d'émulsion microbienne pour 9 cm³ de liquide de HORWATH) dans des récipients pourvus de billes de verre, en nous servant de pipettes, graduées au 1/10 de centimètre cube, d'emploi courant.

Les expériences ont été faites, d'abord avec le compte-microbes SALIMBENI (JOUAN), ensuite avec le compte-microbes STEINER (REICHERT).

Nous avons fait porter nos essais sur le *B. coli*, sur le *B. pyocyaneus* et sur le staphylocoque.

Pour apprécier les résultats, nous avons, comme dans les articles précédents, comparé deux chiffres successifs trouvés avec la même technique sur une même émulsion (*épreuve de régularité*), et comparé systématiquement la moyenne ainsi trouvée aux valeurs correspondantes, obtenues avec la technique de WRIGHT-FRIES [3], dont nous avons une longue expérience (*épreuve d'exactitude, relative*).

Nous présentons dans les tableaux I et II les résultats obtenus.

TABLEAU I.

| GERME en expérience | ESSAI N° | A VALEURS obtenues par numération directe (compte-microbes SALIMBENI (JOUAN)) | POURCENTAGE d'écart | B VALEURS obtenues par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) | POURCENTAGE d'écart | RAPPORT des nombres $\frac{A}{B}$ (moyennes) B = 100 |
|------------------------|----------|---|------------------------|---|------------------------|---|
| <i>B. pyocyaneus</i> | 1 | $\left. \begin{array}{l} a) 4.080.000.000 \\ b) 4.240.000.000 \end{array} \right\}$ | 3 | $\left. \begin{array}{l} " \\ " \end{array} \right\}$ | " | " |
| | 2 | $\left. \begin{array}{l} a) 3.640.000.000 \\ b) 4.080.000.000 \end{array} \right\}$ | 10 | $\left. \begin{array}{l} " \\ " \end{array} \right\}$ | " | " |
| | 3 | $\left. \begin{array}{l} a) 3.200.000.000 \\ b) 3.320.000.000 \\ c) 4.480.000.000 \end{array} \right\}$ | 3 28 | $\left. \begin{array}{l} " \\ " \end{array} \right\}$ | " | " |
| | 4 | $\left. \begin{array}{l} a) 2.250.000.000 \\ b) 3.250.000.000 \end{array} \right\}$ | 30 | $\left. \begin{array}{l} 3.024.500.000 \\ 3.287.000.000 \end{array} \right\}$ | 8 | 98/100 |
| | 5 | $\left. \begin{array}{l} a) 2.480.000.000 \\ b) 2.500.000.000 \end{array} \right\}$ | 3 | $\left. \begin{array}{l} 1.972.500.000 \\ 1.841.000.000 \end{array} \right\}$ | 6 | 125/100 |
| | 6 | $\left. \begin{array}{l} a) 3.920.000.000 \\ b) 3.720.000.000 \end{array} \right\}$ | 5 | $\left. \begin{array}{l} 3.787.200.000 \\ 3.813.500.000 \end{array} \right\}$ | 0,7 | 98/100 |

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Nous pouvons tirer, des résultats obtenus, un certain nombre de constatations, dont certaines sont analogues à celles qui ont été faites au cours du précédent article :

a) En comparant les deux nombres successifs *a* et *b*, obtenus pour une même émulsion microbienne selon une même technique, nous obtenons les valeurs d'écarts suivantes :

| | ÉCART maximum ‰ | ÉCART moyen ‰ | ÉCART minimum ‰ |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| Compte-microbes SALIMBENI (JOUAN) . . . | 30 | 11 | 3 |
| Compte-microbes STEINER (REICHERT) . . . | 33 | 23 | 7 |

TABLEAU II.

| GERME en expérience | ESSAI N° | A VALEURS obtenues par numération directe (compte-microbes STEINER) | POURCENTAGE d'écart | B VALEURS obtenues par numération indirecte (technique de WRIGHT-FRIES) | RAPPORT des nombres $\frac{A}{B}$ (moyennes) B = 100 |
|------------------------|----------|---|------------------------|---|--|
| Colibacille | 7 | a) 4.160.000.000 b) 3.200.000.000 | 23 | 3.750.000.000 | 82/100 |
| | 8 | a) 2.256.000.000 b) 2.800.000.000 | 19 | 3.010.000.000 | 83/100 |
| | 9 | a) 1.688.000.000 b) 2.550.000.000 | 33 | 3.190.000.000 | 119/100 |
| | 10 | a) 4.800.000.000 b) 6.960.000.000 | 31 | 4.540.000.000 | 129/100 |
| | 11 | a) 4.080.000.000 b) 3.760.000.000 | 7 | 4.813.000.000 | 81/100 |
| | 12 | a) 1.920.000.000 b) 2.448.000.000 | 22 | 2.500.000.000 | 87/100 |
| | 13 | a) 3.660.000.000 b) 2.900.000.000 | 20 | 2.690.000.000 | 120/100 |
| | 14 | a) 4.720.000.000 b) 6.480.000.000 | 27 | 3.730.000.000 | 150/100 |
| | 15 | a) 4.000.000.000 b) 5.400.000.000 | 25 | 3.470.000.000 | 135/100 |
| | 16 | a) 4.680.000.000 b) 3.500.000.000 | 25 | 3.440.000.000 | 118/100 |
| Staphylocoque . . | 17 | a) 5.200.000.000 b) 7.280.000.000 | 28 | 4.406.000.000 | 141/100 |
| | 18 | a) 7.840.000.000 b) 6.080.000.000 | 22 | 6.060.000.000 | 114/100 |

Sauf en ce qui concerne l'écart moyen obtenu avec le compte-microbes de STEINER, ces chiffres ne sont pas sensiblement différents de ceux trouvés en utilisant la solution de fuchsine.

b) En comparant les résultats trouvés avec les compte-microbes à ceux fournis par la technique de WRIGHT-FRIES (ces derniers étant faits égaux à 100), nous constatons à nouveau que les résultats varient selon l'espèce microbienne en expérience :

Avec les deux bacilles, nous trouvons, pour les rapports, des valeurs le plus souvent inférieures à l'unité (6 fois sur 9). Avec les cocci, nous retrouvons le fait important signalé dans la note précédente : les résultats trouvés avec les compte-microbes sont, régulièrement, supérieurs à ceux fournis par la technique de WRIGHT-FRIES. Nous n'avons pas à

revenir ici sur l'explication de ce fait, qui a été donnée précédemment [3].

c) En comparant l'ensemble des résultats fournis par chacun des deux compte-microbes, nous ne constatons aucune supériorité évidente de l'un des deux appareils sur l'autre. Nous renvoyons, pour une explication possible de ce fait, à la note précédente [3].

d) En comparant les résultats généraux, obtenus au cours des essais effectués avec le liquide de HORWATH, à ceux, précédemment exposés, obtenus avec la solution hydro-alcoolique de fuchsine, il ne nous est pas possible d'affirmer que les résultats obtenus dans nos derniers essais sont supérieurs à ceux que nous avons publiés précédemment.

Pourtant, si nous tenons compte des facilités relatives de travail, nous constatons que le liquide de HORWATH apporte un certain nombre d'améliorations : très grande atténuation de la mobilité des germes, et coloration satisfaisante de ceux-ci. Mais, étant donné la viscosité de ce liquide, la vitesse de sédimentation des bactéries sur le réseau de numération se trouve considérablement ralentie ; il est donc nécessaire de prolonger suffisamment le temps de sédimentation, et de le porter, au besoin, à une demi-heure.

CONCLUSIONS

Nous avons utilisé le liquide de dilution de HORWATH pour colorer et immobiliser les germes destinés à être dénombrés dans les cellules compte-microbes. Pour chaque appareil employé, nous avons procédé, comme de coutume, à des épreuves de régularité, et nous avons, de plus, comparé les résultats obtenus à ceux fournis, pour les mêmes suspensions microbiennes, par la technique de WRIGHT-FRIES, dont nous avons une longue expérience. Des résultats de ces essais, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Le liquide de HORWATH ne nous paraît pas modifier sensiblement la régularité des résultats fournis par les cellules compte-microbes. Il ne nous a pas donné, non plus, de résultats plus voisins de ceux fournis par la technique de WRIGHT-FRIES que la solution hydro-alcoolique simple de fuchsine. Mais en ce qui concerne les facilités de travail, il apporte certainement les avantages attendus, c'est-à-dire une bonne coloration des germes, et une atténuation nette de leur mobilité. Les numérations se trouvent ainsi facilitées. Il convient, cependant, en raison de la viscosité du liquide de HORWATH, de prolonger le temps de sédimentation des bactéries, dans les cellules compte-microbes, avant de procéder au dénombrement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CALLSSON (J. G.). A diluting fluid for standardisation of vaccines with the hemocytometer. *J. of med. res.*, 1912, 27, p. 225.
- [2] HORWATH (D.). Ein einfaches Verfahren für Bakterienzählung. *Cent. f. Bakt.* I., or, 1930, 118, p. 238.

- 3) RÉGNIER (J.) et NEIPP (L.). — Contribution à l'étude des méthodes de numération des microbes. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1934, 41, p. 152.
- 4) SCOTT (T.) BODLEY et SCOTT (G.) BODLEY. A record of the treatment of bacterial infections by autogenous vaccines. *Lancet*, 1912, 2, p. 879.
- 5) STENNER (M.). Ueber eine neue Bakterienzählkammer. Ein Beitrag zur Methodik der direkten Keimzahlermittlung. *Cent. f. Bakt. u. Par.*, 1929, 113, p. 306.
- 6) WOHLFELL (T.). Zur Kritik einiger Methoden der Bakterienzählung. *Cent. f. Bakt. u. Par.*, 1933, 127, p. 492.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
à Boulogne-sur-Seine.)

JEAN RÉGNIER.

LUCIEN NEIPP.

La valeur alimentaire de quelques poissons de la Méditerranée et des cours d'eau qui s'y jettent.

Pour diverses raisons, dont l'une au moins est la propagande active et efficace menée chez nous récemment, le poisson entre pour une part de plus en plus grande dans l'alimentation. Nous ne croyons pas que cet engouement subit ait été établi soit sur des données purement diététiques, soit encore sur une valeur énergétique nette qu'il y avait lieu de fixer dans la plupart des cas; car les connaissances dont nous disposons actuellement sont pour le moins insuffisantes, à peu près toutes empiriques. A l'effet de situer désormais le problème sur son terrain véritable, nous avons entrepris, depuis 1926, une série d'études biochimiques sur la valeur alimentaire, les constituants organiques et minéraux de la musculature des poissons les plus fréquemment observés sur nos marchés méditerranéens. Nous les publions aujourd'hui. Certaines espèces ayant une aire de dispersion assez vaste, nos constatations faites en un point et pour un type donnés sont susceptibles d'être étendues, sans modifications appréciables, à des sujets pêchés sur les côtes de l'Océan, de la Manche et de la mer du Nord. Si nous négligeons les importations en provenance de la Grande-Bretagne, de la Belgique et de la Hollande pour la marée, des mêmes pays et de l'Allemagne, du Danemark, de la Suisse pour l'eau douce, nous remarquons que Paris est alimenté en denrées pisciaires, principalement par le produit de la pêche effectuée en haute mer et sur les littoraux nord, nord-ouest et ouest de la France. Nous aurons fourni l'argument final d'importance en signalant, en kilogrammes, les arrivages enregistrés au pavillon de la vente en gros des Halles centrales : 47.526.780 en 1927; 48.223.340 en 1928; 48.246.565 en 1929; 50.368.910 en 1930; 55.466.600 en 1931; 55.063.630 en 1932.

Ce travail ayant un but limité, encore que très utile, nous n'examinons ici en détail ni les zones de pêche du littoral occidental de la Méditerranée et des étangs satellites, ni les conditions et engins de capture, pas davantage le côté économique. Une étude systématique des espèces considérées déborderait du cadre de cette contribution et nous renvoyons aux ouvrages spéciaux pour l'examen de ces diverses questions. Afin de dissiper toute obscurité et équivoque, qu'il nous suffise d'identifier les poissons en indiquant leurs noms français, leur appellation scientifique, genre et espèce, leur dénomination vernaculaire locale. La bibliographie n'est d'ailleurs point riche et croyons-nous, sur le sujet qui retient notre attention, n'existe aucune référence.

Les échantillons sur lesquels ont porté nos analyses ont été ou pêchés par nos soins ou achetés soit au marché, sur indication approximative de provenance, soit directement à des usagers de la mer, ou enfin remis par des confrères. Que tous ceux qui nous ont aidé effectivement d'une manière ou d'une autre soient ici remerciés.

ESPÈCES ÉTUDIÉES.

Salmonidés :

Truite ordinaire, truite commune, truite de rivière. *Salmo fario* L.
Truite arc-en-ciel. *Salmo irideus* Gibb (*).

Clupéidés :

Sardine. *Alosa pilchardus*. Walb. *Alosa sardina* Cuv. Sardino,
Anchois. *Engraulis encrasicolus* L. Anchoïo.

Cyprinidés :

Carpe. *Cyprinus carpio* L.
Barbeau. *Barbus meridionalis* Risso.
Chevenne, meunier, chaboisseau. *Leuciscus cephalus* L.
Blageon, souffie. *Leuciscus souffia* Risso.

Pleuronectidés :

Sole. *Solea vulgaris* Quensel. Sola.
Barbue. *Rhombus levis* Gott.

Gobiidés :

Gobie noir. *Gobius niger* L. gobi.
Gobie paganel. *Gobius paganeltus* L. gobi.
Gobie jaune, g. doré. *Gobius auratus* Risso gobi.
Buhotte. *Gobius minutus* Pallas gobi.

1. Espèce américaine introduite principalement de Californie dans plusieurs cours d'eau du Var.

Mullidés :

Rouget de roche, surmulet. *Mullus surmuletus* L. Roujé de roco.
 Rouget de vase. *Mullus barbatus* L. Roujé.

Scombridés :

Maquereau. *Scomber scombrus* L. Oouruou.
 Maquereau d'Espagne. *Scomber colias* L. Oouruou.
 Thon rouge. *Thynnus vulgaris* Cuv. et Val. Toun.
 Bonite, pélamide. *Pelamys sarda* Bloch Palamido.

Carangidés :

Maquereau bâtard, saurel, chinchard. *Caranx trachurus* L.

Lophiidés :

Baudroie, lotte de mer. *Lophius piscatorius* L. Baoudroi.

Blenniidés :

Blennie cabot. *Blennius gattorugine* L. Bavarello.
 Blennie cornue. *Blennius tentacularis* Brunn. Moustélo.
 Blennie papillon. *Blennius ocellaris* L. Diablé.
 Blennie paon. *Blennius pavo* Risso Babouato.
 Blennie. *Blennius palmicornis* Cuv. et Val.

Trachinidés :

Vive. *Trachinus vipera* Cuv. et Val.

Gadidés :

Capellan. *Gadus capelanus* Risso Capelan.
 Merlus, Merluce. *Merluccius vulgaris* Flem. Merlan.

Triglidés :

Cavillone, grondin. *Trigla aspera* Cuv. et Val. *T. cavillone* Lacép. Rascassoun.
 Trigle lyre. *Trigla lyra* L. Gallineto.
 Perlon. *Trigla lucerna* L. *T. corax*. Bonap. Galline.
 Grondin gris. *Trigla gurnardus* L. Gournauou.
 Trigle camard. *Trigla lineata* Art. Brégolo.
 Trigle rouget, grondin rouge. *Trigla cuculus* L. *T. pini* Bloch Garamaoudo,
 Belugan.

Scorpénidés :

Scorpène truite rouge, rascasse. *Scorpena scrofa*. L. Capoun.
 Rascasse, r. brune. *Scorpena porcus* L. Rascasso.
 Rascasse blanche. *Sebastodes dactylopterus* Del. Rascasso blanco.

Percidés :

Loup de mer, bar, loubine, *Labrax lupus* Cuv. et Val. *Morone labrax* L. Loup.

Serranidés :

Serran, petit serran. *Serranus hepatus* L. Serran.

Serran cabrille. *Serranus cabrilla* L. sarrau.

Labridés :

Labre tourd, vieille, vras. *Labrus turdus* L. *L. merula* L. Tourdouréou.

Labre vert, *Labrus viridis* L.

Crénilabre. *Crenilabrus mediterraneus* L.

Crénilabre paon. *Crenilabrus pavo* Brunn. Lucresso.

Girelle commune. *Julis vulgaris* Flem. *J. giofredi* Risso Girello.

Sparidés :

Charax. *Charax puntazzo* Risso Pataclé.

Oblade, blade. *Oblada melanura* L. Blado.

Dorade, Daurade. *Chrysophrys aurata* L. Dorado.

Pagre, bagre. *Pagrus vulgaris* Cuv. et Val. Pagré.

Bogue. *Boops vulgaris* Risso Bogo.

Saupe. *Boops salpa* L. Saupo.

Rousseau, gros-yeux, *Pagellus centrodontus* Del. Besugo.

Pagel Morme, Morme. *Pagellus mormyrus* L. Mourmé.

Rousseau. *Pagellus erythrinus* L. Pagèou.

Denté. *Dentex vulgaris* Cuv. Denti.

Anguillidés :

Anguille. *Anguilla vulgaris* Turton Anguio.

Congre, anguille de mer. *Conger vulgaris* Cuv. Fiélat.

Murénidés :

Murène. *Muræna helena* L. Mouréno.

Soit 66 espèces, avec 6 d'eau douce, Salmonidés et Cyprinidés, et 60 marines, dont nous allons examiner, dans ses grandes lignes tout au moins, la valeur alimentaire. Encore eût-il fallu pour être à peu près complet nous étendre sur la forme sous laquelle se trouvent les substances albuminoïdes, aussi certains constituants minéraux et notamment le phosphore. Partie de ces observations seront développées au cours d'une étude ultérieure.

PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS ET MÉTHODES D'ANALYSE. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Nous avons exigé de tous les matériaux destinés à l'analyse les plus grandes garanties de fraîcheur, savoir :

Une couleur brillante, avec reflets irisés et métalliques pour beaucoup de poissons de mer;

Des écailles bien lustrées, ne se détachant pas sans effort;

Des nageoires, surtout dorsales et caudale, humides et susceptibles d'être déployées et rabattues avec facilité;

Des yeux vifs et clairs occupant tout le sinus orbitaire;

Des branchies rouge sang, à l'opercule soulevé;

Une chair compacte, peu élastique et résistant à la pression du doigt, non ramollie et, de ce fait, communiquant au sujet une rigidité qui permet de le soulever tout d'une pièce;

Une cavité abdominale assez ferme, sans macules ni suffusions, avec viscères inodores et non macérés;

Enfin, d'un point de vue plus général, un relent de marée franc.

Ces conditions de fraîcheur sont absolument indispensables pour toutes déterminations quantitatives portant sur les constituants organiques et, pour ce qui est de substances minérales, pour les composés du soufre. Sans doute, pour les éléments principaux des cendres, bases alcalines et alcalino-terreuses et aussi pour le phosphore total, l'analyse pourrait être effectuée sur des produits de deuxième choix. Mais l'on comprendra mieux nos scrupules en sachant que ce travail est avant tout de portée pratique.

L'animal est lavé sous un jet d'eau, séché rapidement dans un essuie-main grossier, puis soigneusement écaillé et essuyé à nouveau. A l'aide d'un robuste couteau bien tranchant, l'on sépare la tête entre les opercules et les nageoires pectorales et l'autre extrémité en avant de la caudale. Avec un fort ciseau, l'on sectionne les nageoires dorsales et pectorales, celles anales et ventrales, enfin l'on élimine les quelques écailles qui avaient échappé lors de la première toilette. L'on ouvre avec précaution la cavité abdominale et l'on éviscère complètement; l'on essuie avec grand soin la gouttière ainsi formée et, d'un nouveau coup de ciseau, l'on détache les franges de section. Après avoir séparé le muscle des corps vertébraux et des apophyses cartilagineuses, rapidement et sans s'arrêter aux détails, les échantillons sont prélevés différemment selon que le poisson est gros ou petit. Dans le premier cas, on divise l'animal en tranches de 5 millimètres d'épaisseur environ selon un plan latitudinal; dans le second, au contraire, on découpe d'un bout à l'autre de minces lanières dans le sens longitudinal. Les fragments des myomères sont alors dépouillés de leur tégument, privés autant que faire se peut de leurs arcs viscéraux et des épines et plaquettes de la partie basilaire des nageoires, divisés en cubes minuscules, que l'on mélange bien de manière à ce que les dosages ultérieurs soient rapportés aux diverses parties du corps, la composition pouvant varier selon telle ou telle région.

Les éléments constitutifs sont déterminés par les méthodes habituelles, sous réserve de quelques précautions qu'impose la nature instable du produit analysé; les résultats sont calculés pour 100. Les échantillons sont placés dans une série de récipients dont deux tubes de BOREL préalablement tarés et la teneur en eau est obtenue par dessiccation dans le vide. L'appareil contient une ou deux cuvettes garnies de chlorure de calcium ou mieux d'acide sulfurique concentré. Les plateaux intermédiaires supportent les vases renfermant la substance à dessécher. L'action combinée du vide et de l'agent déshydratant permet d'arriver au poids constant en soixante-douze heures, mais nous laissons quatre jours pour la raison ci-dessous : le deuxième jour, les récipients sont placés dans un autre dessiccateur contenant de l'acide nouveau; le troisième, il est procédé à une pesée préalable de chacun des deux tubes. Cette manipulation supplémentaire, tout en autorisant une appréciation approximative de la perte en eau et activant la pesée définitive que nous situons vingt-quatre heures après, est l'occasion d'un retour non négligeable dans l'état de siccité. La perte de poids retranchée de 100 nous donne les matières solides, la différence représentant l'eau. Après cette détermination, les matériaux sont déchiquetés par passage sur une rape, transformés en une poudre grossière dans un mortier et enfin rassemblés dans un flacon en verre jaune, bouché à l'émeri, muni de son étiquette et placé ouvert dans une armoire à dessiccation. Les prélèvements seront opérés au fur et à mesure des besoins sur le produit conservé sec, car c'est sur lui que vont porter désormais tous dosages.

Les cendres sont obtenues par incinération au rouge sombre de 10 gr. du produit dans un creuset de quartz taré. La calcination se poursuit parfois assez irrégulièrement et les particules de charbon s'opposent à disparaître. Pour obtenir des cendres blanches ou à peu près grisâtres, il faut laisser refroidir le résidu et l'humecter avec quelques gouttes d'une solution de carbonate d'ammoniaque. On sèche à l'étuve, on calcine à nouveau sans dépasser le rouge sombre et l'on pèse.

L'extraction par l'éther dans l'appareil de SOXHLET de 10 gr. de substance sèche contenue dans une cartouche en pâte de cellulose, à fond renforcé, de 30×100 , et l'évaporation subséquente du solvant donnent la teneur en matières grasses.

L'azote total est dosé par la méthode de KJELDAHL-GUNNING sur 1 gr. du produit sec et le résultat, calculé pour 100 et multiplié ensuite par 6,25, indique le chiffre des protéines.

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau ci-après :

| FAMILLES genres et espèces | | EAU | MATIÈRES SOLIDES | MATIÈRES GRASSES | PROTÉINES | MATIÈRES MINÉRALES (cendres) | VALEUR calorique */g |
|-------------------------------|--|-------|------------------|------------------|-----------|---------------------------------|----------------------------|
| Salmonidés : | | | | | | | |
| 1 | <i>Salmo fario</i> L. | 79,41 | 20,89 | 2,16 | 17,82 | 1,34 | 93,45 |
| 2 | <i>Salmo fario</i> L. | 74,83 | 25,47 | 3,83 | 20,13 | 1,71 | 118,45 |
| 3 | <i>Salmo fario</i> L. | 78,31 | 21,69 | 4,26 | 16,56 | 1,37 | 107,51 |
| 4 | <i>Salmo irideus</i> Gibb. | 70,43 | 29,57 | 6,80 | 22,11 | 1,46 | 153,89 |
| Clupéidés : | | | | | | | |
| 5 | <i>Alosa pilchardus</i> Walb. | 78,34 | 21,66 | 2,26 | 18,74 | 0,96 | 97,85 |
| 6 | <i>Engraulis encrasicolus</i> L. | 76,49 | 23,81 | 4,11 | 21,92 | 1,07 | 100,19 |
| Cyprinidés : | | | | | | | |
| 7 | <i>Cyprinus carpio</i> L. | 77,89 | 22,41 | 2,20 | 18,90 | 1,31 | 97,95 |
| 8 | <i>Cyprinus carpio</i> L. | 79,68 | 20,32 | 2,02 | 17,50 | 1,20 | 90,53 |
| 9 | <i>Barbus meridionalis</i> Risso | 80,85 | 19,15 | 0,98 | 17,13 | 1,14 | 79,34 |
| 10 | <i>Barbus meridionalis</i> Risso | 81,53 | 18,47 | 1,71 | 16,22 | 1,04 | 82,50 |
| 11 | <i>Leuciscus cephalus</i> L. | 78,93 | 21,07 | 1,14 | 19,17 | 1,26 | 89,19 |
| 12 | <i>Leuciscus cephalus</i> L. | 80,02 | 19,98 | 2,01 | 17,34 | 1,18 | 89,66 |
| 13 | <i>Leuciscus cephalus</i> L. | 78,03 | 21,97 | 0,77 | 20,42 | 1,18 | 90,88 |
| 14 | <i>Leuciscus souffia</i> Risso. | 78,85 | 21,15 | 0,96 | 19,23 | 1,26 | 88,18 |
| Pleuronectidés : | | | | | | | |
| 15 | <i>Solea vulgaris</i> Quensel | 77,79 | 22,31 | 2,28 | 19,21 | 1,24 | 99,96 |
| 16 | <i>Rhombus laevis</i> Gott | 75,81 | 24,49 | 5,18 | 18,17 | 1,14 | 122,67 |
| 17 | <i>Rhombus laevis</i> Gott | 77,86 | 22,44 | 4,13 | 17,02 | 1,31 | 108,19 |
| Gobiidés : | | | | | | | |
| 18 | <i>Gobius niger</i> L. | 82,89 | 17,11 | 2,12 | 14,38 | 1,11 | 78,97 |
| 19 | <i>Gobius paganellus</i> L. | 79,82 | 20,18 | 2,61 | 16,64 | 1,23 | 92,49 |
| 20 | <i>Gobius auratus</i> Risso | 79,98 | 20,02 | 3,13 | 16,08 | 1,31 | 95,03 |
| 21 | <i>Gobius minutus</i> Pallas | 78,77 | 21,23 | 2,27 | 18,23 | 1,33 | 95,85 |
| Mullidés : | | | | | | | |
| 22 | <i>Mullus surmuletus</i> L. | 76,67 | 23,31 | 4,46 | 18,23 | 1,14 | 116,22 |
| 23 | <i>Mullus barbatus</i> L. | 77,89 | 22,11 | 4,39 | 17,21 | 1,31 | 111,38 |
| 24 | <i>Mullus barbatus</i> L. | 76,85 | 23,15 | 5,16 | 17,13 | 0,96 | 118,22 |
| Scombridés : | | | | | | | |
| 25 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 72,00 | 28,00 | 8,34 | 18,83 | 1,34 | 154,48 |
| 26 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 71,68 | 28,32 | 6,22 | 21,31 | 1,31 | 115,21 |
| 27 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 68,84 | 31,16 | 7,31 | 23,10 | 1,29 | 162,69 |
| 28 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 73,59 | 26,41 | 8,36 | 17,59 | 1,02 | 119,86 |
| 29 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 74,27 | 25,73 | 5,14 | 19,96 | 1,14 | 139,63 |
| 30 | <i>Scomber colias</i> L. | 78,97 | 21,03 | 4,26 | 16,21 | 1,17 | 106,07 |
| 31 | <i>Scomber colias</i> L. | 77,86 | 22,14 | 6,14 | 15,33 | 1,22 | 119,95 |
| 32 | <i>Thynnus vulgaris</i> C. V. | 63,76 | 36,24 | 11,37 | 21,06 | 1,11 | 219,98 |
| 33 | <i>Thynnus vulgaris</i> C. V. | 66,99 | 33,01 | 11,76 | 20,39 | 1,33 | 192,96 |
| 34 | <i>Pelamys sarda</i> Bloch. | 69,17 | 30,83 | 10,62 | 19,13 | 1,51 | 177,49 |
| 35 | <i>Pelamys sarda</i> Bloch. | 68,24 | 31,79 | 12,46 | 18,52 | 1,44 | 191,81 |
| Carangidés : | | | | | | | |
| 36 | <i>Caranx trachurus</i> L. | 71,97 | 28,03 | 5,15 | 22,21 | 1,17 | 139,95 |

| FAMILLES genres et espèces | | EAU | MATIÈRES SOLIDES | MATIÈRES GRASSES | PROTÉINES | MATIÈRES MINÉRALES (cendres) | VALEUR calorique P ₁₀₀ |
|-------------------------------|--|-------|---------------------|---------------------|-----------|---------------------------------|---|
| Lophiids : | | | | | | | |
| 37 | <i>Lophius piscatorius</i> L. | 68,36 | 31,64 | 7,54 | 23,17 | 1,39 | 164,84 |
| Blenniids : | | | | | | | |
| 38 | <i>Blennius gattorugine</i> L. | 79,00 | 21,00 | 1,84 | 18,39 | 1,23 | 92,23 |
| 39 | <i>Blennius tentacularis</i> Brunn. | 79,89 | 20,11 | 1,96 | 17,56 | 1,16 | 90,22 |
| 40 | <i>Blennius ocellaris</i> L. | 75,86 | 24,14 | 3,13 | 20,22 | 1,31 | 112,01 |
| 41 | <i>Blennius ocellaris</i> L. | 75,79 | 24,21 | 2,41 | 21,09 | 1,10 | 108,88 |
| 42 | <i>Blennius pavo</i> Risso. | 76,98 | 23,02 | 2,76 | 19,74 | 0,98 | 106,60 |
| 43 | <i>Blennius palmicornis</i> C. V. | 76,46 | 23,54 | 1,29 | 18,52 | 1,21 | 115,82 |
| Trachinids : | | | | | | | |
| 44 | <i>Trachinus vipera</i> C. V. | 71,06 | 28,94 | 5,62 | 22,41 | 1,29 | 144,14 |
| Gadids : | | | | | | | |
| 45 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 77,47 | 22,57 | 0,91 | 21,03 | 1,10 | 94,68 |
| 46 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 80,26 | 19,74 | 0,56 | 18,52 | 1,29 | 81,24 |
| 47 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 79,33 | 20,67 | 1,04 | 18,96 | 1,06 | 87,40 |
| 48 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 80,17 | 19,83 | 0,77 | 18,31 | 1,21 | 82,23 |
| 49 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 78,01 | 21,99 | 1,10 | 20,11 | 1,17 | 92,68 |
| 50 | <i>Mertuccius vulgaris</i> Flem. | 80,89 | 19,11 | 2,26 | 16,35 | 1,06 | 88,05 |
| 51 | <i>Mertuccius vulgaris</i> Flem. | 80,14 | 19,86 | 1,94 | 17,14 | 1,11 | 88,31 |
| Triglids : | | | | | | | |
| 52 | <i>Trigla aspera</i> C. V. | 78,11 | 21,89 | 3,13 | 17,81 | 1,29 | 102,13 |
| 53 | <i>Trigla lyra</i> L. | 77,73 | 22,27 | 2,76 | 18,02 | 1,55 | 102,01 |
| 54 | <i>Trigla lucerna</i> L. | 79,14 | 20,86 | 1,85 | 18,06 | 1,11 | 91,25 |
| 55 | <i>Trigla gurnardus</i> L. var. <i>mileus</i> Risso. | 83,26 | 16,74 | 1,39 | 14,54 | 1,17 | 72,54 |
| 56 | <i>Trigla lineata</i> Art. | 79,89 | 20,11 | 2,28 | 17,29 | 1,21 | 92,09 |
| 57 | <i>Trigla cuculus</i> L. | 77,21 | 22,79 | 3,42 | 18,33 | 1,04 | 106,95 |
| Scorpenids : | | | | | | | |
| 58 | <i>Scorpaena scrofa</i> L. | 81,26 | 18,74 | 1,34 | 16,69 | 1,53 | 80,89 |
| 59 | <i>Scorpaena scrofa</i> L. | 74,96 | 25,04 | 1,29 | 13,52 | 0,89 | 67,42 |
| 60 | <i>Scorpaena porcus</i> L. | 79,68 | 20,32 | 1,77 | 17,94 | 1,24 | 90,01 |
| 61 | <i>Sebastes dactylopterus</i> Del. | 78,99 | 21,01 | 2,20 | 18,09 | 1,14 | 94,62 |
| Percids : | | | | | | | |
| 62 | <i>Labrax lupus</i> C. V. | 79,94 | 20,06 | 0,84 | 18,53 | 1,16 | 83,78 |
| 63 | <i>Labrax lupus</i> C. V. | 78,26 | 21,74 | 1,01 | 19,96 | 1,21 | 91,22 |
| 64 | <i>Labrax lupus</i> C. V. | 78,11 | 21,89 | 1,76 | 19,17 | 1,30 | 94,95 |
| Serranids : | | | | | | | |
| 65 | <i>Serranus hepatus</i> L. | 78,04 | 21,96 | 1,43 | 19,96 | 1,09 | 95,13 |
| 66 | <i>Serranus cabrilla</i> L. | 76,41 | 23,59 | 1,61 | 21,23 | 1,23 | 102,01 |
| 67 | <i>Serranus cabrilla</i> L. | 76,22 | 23,78 | 1,77 | 21,17 | 1,23 | 103,25 |
| Labrids : | | | | | | | |
| 68 | <i>Labrus turdus</i> L. | 79,71 | 20,29 | 1,17 | 18,52 | 1,22 | 86,81 |
| 69 | <i>Labrus viridis</i> L. | 80,16 | 19,84 | 0,86 | 18,27 | 1,16 | 82,90 |
| 70 | <i>Crenilabrus mediterraneus</i> L. | 80,04 | 19,96 | 0,91 | 18,31 | 1,39 | 83,81 |
| 71 | <i>Crenilabrus pavo</i> Brunn. | 81,98 | 18,02 | 1,13 | 16,21 | 1,07 | 76,97 |
| 72 | <i>Julis vulgaris</i> Flem. | 83,09 | 16,91 | 1,22 | 14,79 | 1,39 | 71,98 |
| 73 | <i>Julis vulgaris</i> Flem. | 77,13 | 22,87 | 1,06 | 21,33 | 1,18 | 97,31 |

| FAMILLE genres et espèces | | EAU | MATIÈRES SOLIDES | MATIÈRES GRASSES | PROTÉINES | MATIÈRES MINÉRALES (cendres) | VALEUR calorique c/a |
|------------------------------|---|-------|------------------|------------------|-----------|---------------------------------|----------------------------|
| Sparidés : | | | | | | | |
| 74 | <i>Charax puntazzo</i> Risso. | 77,86 | 22,44 | 3,89 | 17,29 | 1,42 | 107,06 |
| 75 | <i>Oblada melanura</i> L. | 75,12 | 24,88 | 5,16 | 18,87 | 1,37 | 125,35 |
| 76 | <i>Oblada melanura</i> L. | 76,03 | 23,97 | 4,42 | 18,62 | 1,39 | 117,44 |
| 77 | <i>Chrysophrys aurata</i> L. | 78,89 | 21,11 | 3,34 | 17,25 | 1,10 | 101,50 |
| 78 | <i>Pagrus vulgaris</i> Risso. | 78,47 | 21,53 | 2,25 | 18,26 | 1,17 | 95,79 |
| 79 | <i>Boops vulgaris</i> Risso. | 78,38 | 21,62 | 3,16 | 17,63 | 1,22 | 101,67 |
| 80 | <i>Boops salpa</i> L. | 76,12 | 23,88 | 3,22 | 19,96 | 1,04 | 111,78 |
| 81 | <i>Pagellus centrodontus</i> Del. | 77,83 | 22,17 | 4,41 | 17,25 | 1,12 | 111,73 |
| 82 | <i>Pagellus mormyrus</i> L. | 77,60 | 22,40 | 2,76 | 18,56 | 1,34 | 101,76 |
| 83 | <i>Pagellus erythrinus</i> L. | 82,85 | 17,15 | 2,22 | 14,13 | 1,33 | 78,57 |
| 84 | <i>Pagellus erythrinus</i> L. | 78,98 | 21,02 | 2,39 | 17,89 | 1,21 | 93,57 |
| 85 | <i>Dentex vulgaris</i> Cuv. | 77,77 | 22,23 | 3,15 | 18,29 | 1,42 | 104,28 |
| Anguillidés : | | | | | | | |
| 86 | <i>Anguilla vulgaris</i> Turton. | 69,92 | 30,07 | 10,29 | 19,25 | 0,97 | 174,62 |
| 87 | <i>Anguilla vulgaris</i> Turton. | 70,69 | 29,31 | 8,97 | 19,76 | 1,13 | 164,43 |
| 88 | <i>Anguilla vulgaris</i> Turton. | 67,68 | 32,32 | 10,30 | 21,32 | 1,21 | 183,20 |
| 89 | <i>Conger vulgaris</i> Cuv. | 69,94 | 30,06 | 11,43 | 17,86 | 1,33 | 179,25 |
| Murénidés : | | | | | | | |
| 90 | <i>Muraena helena</i> L. | 70,06 | 29,94 | 12,76 | 16,51 | 1,11 | 186,35 |
| 91 | <i>Muraena helena</i> L. | 69,82 | 30,18 | 13,29 | 16,46 | 1,14 | 191,08 |

Que conclure de nos résultats quant aux constituants organiques? Teneurs en eau de l'ordre des deux tiers rarement, presque toujours des trois quarts et parfois davantage du produit frais; en substances protéiques et en cendres assez constantes; des plus variables pour les graisses. C'est sur ce dernier élément que l'on peut baser une classification alimentaire des poissons :

Poissons maigres ou légers jusqu'à 2,5 % de matières grasses avec la plupart des espèces d'eau douce et notamment les Cyprinidés : carpe, barbeau, chevenne, etc., la sole, le capellan, quelques grondins, les rascasses, le loup ou bar, les serrans, les labres, les girelles, presque tous les pagels et les rousseaux;

Poissons demi-gras, de 2,5 à 6 % de graisse avec les truites, les mullets, plusieurs blennies, la vive, quelques trigles, la plupart des sparidés, notamment l'oblade, la bogue, la saupe, la dorade, le denté;

Poissons gras ou lourds, au delà de 6 % de matières grasses avec le maquereau, le thon, la baudroie, l'anguille, le congre, la murène.

Encore que nos calcinations aient été conduites avec beaucoup de prudence, en confrontant, par exemple, les pourcentages de soufre

d'après la matière sèche et d'après les cendres, il apparaissait évident que ces opérations favorisaient le départ d'une fraction de constituants particulièrement volatils. C'est alors que nous avons dosé le soufre et le chlore totaux, non sur les cendres, mais indirectement sur le produit sec. En moyenne, à l'incinération, les pertes étaient de l'ordre de 0,6 % pour le soufre, de 0,15 % pour le chlore. Nous n'avons pas corrigé les teneurs des autres constituants en fonction de ces différences pratiquement négligeables pour l'ensemble. D'autant plus qu'aux chiffres trouvés, nous devrions ajouter les indosés presque impondérables, métalloïdes et métaux présents dans l'eau de mer, iode, bore et manganèse, lithine, baryte et strontiane, etc., susceptibles de se rencontrer dans les tissus animaux, mais dont l'ensemble ne totalise certainement pas 0 gr. 25 %.

Plutôt que de faire subir aux teneurs en cendres les corrections indispensables pour le soufre et le chlore, nous avons donc préféré les doser indirectement sur la matière sèche. Nous résumons ci-après le procédé employé. 5 gr. du produit sont placés dans une capsule avec 30 cm³ d'acide nitrique et attaqués au bain-marie. L'on évapore jusqu'à consistance sirupeuse, l'on reprend dans les mêmes conditions par une seconde addition d'acide et l'on concentre à nouveau. Au liquide brunâtre, peu fluide, on incorpore 10 gr. d'un mélange de carbonate de soude et de nitrate de potasse. L'on homogénéise la masse pâteuse que l'on chauffe lentement pendant deux heures sur une petite flamme. On laisse refroidir et l'on reprend par de l'eau distillée bouillante. La silice est en partie dissoute; la quantité en est si faible que, sans inconvénient, il est permis de n'en pas tenir compte. Cependant une filtration s'impose et, dans le liquide, chlore et soufre sont en totalité sous forme de chlorure et de sulfate alcalins.

A une portion du filtrat l'on ajoute de l'acide chlorhydrique. On évapore à sec au bain-marie, on reprend par une solution très diluée du même acide, on filtre encore et l'on précipite à chaud par le chlorure de baryum. Pour éliminer les traces de nitrate de baryte, on lave rapidement avec de l'eau acidulée chlorhydrique. Il faut, en effet, retenir qu'insuffisamment rincé le précipité de sulfate de baryum contient un peu de nitrate, mais qu'un lavage trop prolongé diminue de façon sensible le poids de précipité. Du poids de BaSO₄, l'on déduit SO₃.

A une autre portion du filtrat, l'on ajoute d'abord de l'acide nitrique, puis un léger excès de solution de nitrate d'argent. L'on filtre, lave, sèche et pèse, et du poids d'AgCl, l'on calcule Cl.

Pour l'un et l'autre constituants, l'on rapporte d'abord à 100 gr. de

| GENRES ET ESPÈCES | | K ² O | Na ² O | CaO | MgO | F ^e O ² et Al ² O ² | Cl | S ² | P ² O ² | SiO ² | TOTAL | OXYGÈNE équivalent au chlore | TOTAL NET |
|-------------------|--|------------------|-------------------|-------|------|--|-------|----------------|-------------------------------|------------------|--------|------------------------------------|-----------|
| 1 | <i>Salmo fario</i> L. | 42,38 | 2,09 | 4,65 | 3,16 | 0,43 | 3,25 | 22,21 | 21,60 | 0,02 | 100,69 | 0,73 | 99,96 |
| 4 | <i>Salmo irideus</i> Gibb. | 31,16 | 9,14 | 11,22 | 4,06 | 0,26 | 9,26 | 8,11 | 30,28 | Traces. | 103,49 | 2,08 | 101,41 |
| 5 | <i>Alosa pilchardus</i> Walb. | 17,12 | 14,34 | 11,02 | 5,16 | 0,14 | 18,22 | 14,19 | 21,13 | Traces. | 104,32 | 4,09 | 100,23 |
| 11 | <i>Leuciscus cephalus</i> L. | 33,51 | 11,06 | 9,13 | 3,22 | 0,11 | 6,10 | 18,15 | 20,08 | 0,14 | 101,50 | 1,37 | 100,13 |
| 18-21 | <i>Gobius</i> sp. div. | 26,15 | 10,01 | 20,17 | 5,81 | 0,53 | 14,09 | 10,06 | 16,16 | 0,21 | 103,19 | 3,17 | 100,02 |
| 25 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 16,46 | 13,21 | 12,51 | 1,53 | 0,73 | 12,17 | 9,96 | 36,01 | 0,02 | 102,60 | 2,73 | 99,87 |
| 26 | <i>Scomber scombrus</i> L. | 19,21 | 12,62 | 16,26 | 2,07 | 0,56 | 12,89 | 8,71 | 31,06 | 0,02 | 103,40 | 2,90 | 100,50 |
| 32 | <i>Thynnus vulgaris</i> C. V. | 23,22 | 10,53 | 14,42 | 3,12 | 0,89 | 17,13 | 11,13 | 23,89 | 0,11 | 104,64 | 3,85 | 100,59 |
| 38-43 | <i>Blennius</i> sp. div. | 18,74 | 12,19 | 8,13 | 6,66 | 0,29 | 11,52 | 14,26 | 31,01 | Traces. | 103,09 | 2,39 | 100,50 |
| 45 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 31,06 | 9,04 | 2,06 | 1,54 | 0,52 | 22,33 | 20,60 | 17,67 | 0,07 | 104,89 | 5,02 | 99,87 |
| 46 | <i>Gadus capelanus</i> Risso. | 28,74 | 7,96 | 2,11 | 1,63 | 0,39 | 20,30 | 22,78 | 19,91 | 0,01 | 103,86 | 4,36 | 99,30 |
| 50 | <i>Merluccius vulgaris</i> Flem. | 29,86 | 11,04 | 8,16 | 3,01 | 0,61 | 19,16 | 6,82 | 26,19 | 0,02 | 104,87 | 4,31 | 100,56 |
| 52-57 | <i>Trigla</i> sp. div. | 24,52 | 9,81 | 11,08 | 4,29 | 0,22 | 14,26 | 12,18 | 27,02 | 0,17 | 103,55 | 3,20 | 100,35 |
| 62 | <i>Labrax lupus</i> C. V. | 18,26 | 7,16 | 20,15 | 3,11 | 0,13 | 13,18 | 9,73 | 32,14 | Traces. | 103,86 | 2,96 | 100,90 |
| 65-67 | <i>Serranus</i> sp. div. | 16,44 | 10,14 | 10,29 | 2,53 | 0,86 | 22,15 | 20,50 | 22,33 | 0,09 | 105,33 | 4,98 | 100,35 |
| 68 | <i>Labrus turdus</i> L. | 23,26 | 8,26 | 16,47 | 3,19 | 0,73 | 19,37 | 8,83 | 21,16 | Traces. | 104,21 | 4,35 | 99,92 |
| 72-73 | <i>Julis vulgaris</i> Flem. | 18,76 | 4,51 | 20,39 | 6,11 | 0,22 | 11,08 | 11,24 | 30,11 | Traces. | 102,41 | 2,49 | 99,92 |
| 77 | <i>Chrysophrys aurata</i> L. | 31,13 | 16,13 | 6,22 | 1,28 | 0,14 | 9,14 | 11,62 | 27,14 | Traces. | 102,80 | 2,05 | 100,75 |
| 81-84 | <i>Pagellus</i> sp. div. | 24,66 | 11,02 | 9,96 | 4,62 | 1,02 | 16,53 | 18,21 | 18,29 | 0,06 | 104,36 | 3,61 | 100,75 |
| 86 | <i>Anguilla vulgaris</i> Turton. | 18,14 | 9,60 | 16,34 | 2,96 | 0,54 | 1,22 | 7,94 | 44,21 | Traces. | 100,95 | 0,27 | 100,68 |
| 87 | <i>Anguilla vulgaris</i> Turton. | 31,22 | 4,61 | 8,92 | 2,71 | 0,76 | 5,08 | 19,86 | 27,32 | 0,02 | 100,70 | 1,14 | 99,58 |
| 89 | <i>Conger vulgaris</i> Cuv. | 26,21 | 7,82 | 8,87 | 1,24 | 0,71 | 10,17 | 17,23 | 30,74 | 0,01 | 103,00 | 2,28 | 100,72 |
| 90 | <i>Muraena helena</i> L. | 24,30 | 11,46 | 6,73 | 2,26 | 0,96 | 16,21 | 16,26 | 25,29 | 0,10 | 103,57 | 3,64 | 99,93 |
| 91 | <i>Muraena helena</i> L. | 21,59 | 13,28 | 9,61 | 2,72 | 0,82 | 11,13 | 12,06 | 31,14 | 0,01 | 102,36 | 2,50 | 99,86 |

matière sèche, puis à 100 gr. de cendres. Le procédé n'est pas sans reproche, mais les résultats sont plus près de la réalité que ceux obtenus par dosage direct sur les cendres, car une calcination au rouge sombre, même prudente, est de trop longue durée et toujours trop poussée, si l'on veut que disparaissent les ultimes particules de charbon. Tous les autres éléments minéraux sont dosés dans les cendres par les procédés ordinaires dont la marche n'est pas à entourer de directives d'exception.

Nous n'avons conduit nos investigations que sur les cendres de quelques poissons, car nous ne disposions pas pour la plupart de quantités suffisantes. Nous communiquons les résultats ci-après (voir tableau p. 429).

L'examen des résultats réserve ici quelque surprise. Sans doute, divers facteurs influencent-ils le pourcentage des constituants organiques. Avec l'âge entre autres, l'on doit noter une diminution de la teneur en eau, et une augmentation concomitante de celles en matières grasses, en protéines et en cendres. Il y a, à égalité de condition, une certaine constance dans le total des substances albuminoïdes même pour les espèces les plus éloignées dans la classification zoologique; seul, le pourcentage des matières grasses diffère notablement. Mais, que dire des constituants minéraux? Le phosphate de potasse en représente l'élément principal quel que soit le groupe de poissons étudiés; les variations de K^+O (Max. : 42,38 — Min. : 16,64, soit le rapport 2,5 : 1) sont à peu près du même ordre que celles de P^+O^3 (Max. : 44,21 — Min. : 16,16, soit le rapport 2,76 : 1). Les autres, bases : Na^+O (rapport 4,79 : 1) et CaO (rapport 9,79 : 1) et acides : Cl (rapport 18,3 : 1) et SO^2 (rapport 3,34 : 1) sont répartis sans constance quantitative. En général, les cendres de poissons de mer paraissent contenir moins de potasse et plus de soude que celles des espèces d'eau douce; elles sont moins riches en magnésie, mais davantage en chlore et peut-être en anhydride phosphorique. Il n'est guère possible, à l'inverse, de tirer un enseignement des teneurs en chaux et en anhydride sulfureux qui varient largement. Notons toutefois que la chair des poissons contient plus de chaux que les autres viandes alimentaires, bien davantage même lorsque conservée, par exemple à l'instar des sprats et des sardines, les os macérés sont pratiquement consommés. Enfin, la non-rétention du sang par le tissu musculaire, donc de l'hémoglobine, le prive d'une certaine quantité de fer par rapport à la viande de mouton ou à celle des petits animaux comestibles non tués par saignée.

(A suivre.)

R. SALGUES,

Président, Fondation SALGUES, à Brignoles (France),
pour le développement des sciences biologiques.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

URBAIN (G.) et BOLL (M.). **La science, ses progrès, ses applications, 2. Applications et théories actuelles**, 424 pages, 1.200 gravures, 6 hors texte en couleurs. Prix de l'ouvrage complet : 2 vol. brochés : 220 francs, 2 vol. reliés : 310 francs. Collection in-4°. LAROUSSE, édit., Paris, 1934. — Nous avons présenté antérieurement le premier tome de cette magnifique publication, dans laquelle étaient surtout groupés des documents de science pure.

Nous avons fait ressortir le caractère particulier de l'ouvrage qui traite les grandes questions d'un point de vue historique, montrant comment s'est constituée la science, par une continuité d'efforts hardis et persévérants, par un admirable faisceau de recherches où l'hypothèse et l'expérimentation sont intervenues à la fois, et se sont heureusement conjuguées.

Le second tome que nous présentons ici comprend deux parties : l'une relative aux découvertes et aux inventions contemporaines, l'autre, où sont traités quelques problèmes théoriques actuels.

C'est ainsi que sont tout d'abord envisagés les grands chapitres des applications des sciences dans les différents domaines : mécanique, optique, électricité, radio-électricité, rayons X, radioactivité et chimie.

Il n'est pas possible d'énumérer les questions traitées, mais il suffit de dire, pour en montrer l'importance et faire ressortir la cohésion de l'ensemble, que tous les sujets sont examinés, exposés par des spécialistes, ce qui donne une impression de mise au point parfaite.

A titre d'exemple, on montre, dans le chapitre traitant de la mécanique, par la description des appareils successivement construits, comment on est peu à peu arrivé à la conception des types de moteurs et de turbines les plus modernes. Relativement à l'optique appliquée est de même traitée l'étude des instruments d'optique, de l'éclairage, de la photographie, de la cinématographie. A propos de chimie appliquée, ce sont l'électrochimie, les diverses industries chimiques, la métallurgie, les combustibles, etc., qui attirent et retiennent l'attention du lecteur.

Le texte, accompagné d'abondantes illustrations, présente un intérêt historique et documentaire considérable. Il est d'une lecture facile et captivante. La précision des descriptions, la simplicité des exposés appuyés par des schémas de clarté lumineuse, en font même un ouvrage d'étude où tous ont à apprendre.

La quatrième partie, d'étendue plus restreinte, nous élève aux plus hauts sommets de la science contemporaine. Toutefois, malgré la grandeur des sujets, il reste toujours facile de suivre et de comprendre les auteurs, et d'aborder, grâce à eux, des problèmes que de nombreux lecteurs pouvaient considérer comme inaccessibles.

Parcourez les pages relatives au calcul des probabilités, et vous saisissez la valeur pratique de conclusions tirées de raisonnements mathématiques complexes.

Lisez, et cela vous sera fort aisé, le chapitre traitant de la relativité. Vous serez au courant d'une question qui a suscité beaucoup d'intérêt depuis quelques années et qui, cependant, n'a pas souvent été bien comprise.

Le chapitre sur l'atomistique n'est pas moins attachant, et c'est peut-être celui auquel nos lecteurs seront le plus sensibles, puisque les problèmes envisagés ont leur répercussion dans les domaines purement chimiques.

Ensuite, ce sont les théories électrolytiques, puis les quanta et la mécanique ondulatoire qui les arrêteront.

Quelques pages sont enfin réservées à l'étude de la constitution des atomes, à la classification périodique, à la répartition des atomes dans l'univers.

Ces titres et ces têtes de chapitre, que nous venons d'énumérer un peu sèche ment, peuvent paraître arides, mais la présentation matérielle de l'ouvrage est si parfaite, les exposés sont si clairs que la lecture reste toujours plaisante. Le langage est accessible à tous, et, cependant, la science n'est en rien diminuée. Simplifiée, au contraire, expurgée d'expressions obscures ou hermétiques, elle reste vraie, exacte et sûre.

L'expérimentation vivante, qui accompagne le texte en illustrations nombreuses, en dessins et croquis explicatifs, transporte en quelque sorte le lecteur au laboratoire du savant, ou devant le phénomène naturel.

C'est une admirable leçon, qui se déroule, captivante.

« La Science, ses progrès et ses applications », constitue ainsi une publication qu'aucun homme instruit ne peut aujourd'hui ignorer.

A. DAMIENS.

FISCHL (Dr VIKTOR) et SCHLOSSBERGER (professeur HANS). **Handbuch der Chemotherapie**, II^e partie, 1 vol. in-8°, 540 pages. Prix : 55 marks (la I^{re} et la II^e partie ensemble. Prix broché : 89 marks), FISCHER, édit., Leipzig, 1934. — Dans son numéro de novembre 1932, le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* annonçait l'apparition de la première partie du *Handbuch der Chemotherapie* de MM. FISCHL et SCHLOSSBERGER ; il est heureux de signaler aujourd'hui la publication du tome second de cet important ouvrage, qui se trouve ainsi terminé.

Consacrée aux dérivés métalliques employés en chimiothérapie, cette seconde partie comporte les dérivés connus de l'arsenic, de l'antimoine, du bismuth, de l'iode, du cuivre, de l'argent, de l'or, du mercure et aussi ceux de quelques métaux qui, quoique possédant une action thérapeutique propre, ne sont pourtant pas d'usage courant : vanadium, gallium, indium, tellure, ruthénium, rhodium, palladium, osmium, iridium, platine. Elle se termine par une revue des recherches exécutées jusqu'ici sur des composés d'éléments qu'on ne considère pas comme jouissant d'une action spécifique, revue où ces éléments sont ordonnés d'après leurs poids atomiques et qui réunit, en une documentation très complète, tout ce que la chimiothérapie actuelle doit aux éléments les plus connus comme aux plus rares : le germanium, le polonium et le rhénium, pour ne citer que ceux-ci.

Cette seconde partie du manuel de chimiothérapie de MM. FISCHL et SCHLOSSBERGER complète de remarquable façon le tome déjà paru, l'ensemble constituant le premier livre de chimiothérapie à la fois complet et condensé dont le chercheur dispose pour le moment.

Dr P. BOURCET.

MOUNIER (P.). **Parvianalyse chimique et toxicologique des eaux potables**, 1 vol., 296 pages in-8° ; préface du professeur DENIGÈS. Prix : 40 francs. *Editions médicales*, N. MALOINE, 27, rue de l'Ecole-de-Méde-

cine, Paris. — Tous les pharmaciens, du moins ceux qui s'intéressent au côté scientifique de leur profession, connaissent leur confrère MOUNIER, de Grenoble. Ses nombreux mémoires originaux touchent aux menus problèmes analytiques que chacun d'entre nous peut être appelé à résoudre.

Le nouvel ouvrage présenté par P. MOUNIER est conçu dans le même esprit que celui relatif à la parvianalyse des liquides de l'organisme. On y trouve le même souci d'exactitude allié à l'identique désir de simplification. L'analyse complète des eaux constitue un ensemble d'opérations délicates. L'auteur les rend accessibles à tout pharmacien scrupuleux dans son travail. Il nous donne, entre autres, une liste générale des réactifs, la manière de poursuivre une recherche à l'aide d'un matériel simplifié, la technique de l'examen microscopique des eaux; la façon d'interpréter les résultats de l'analyse, un exposé très complet de la recherche des poisons minéraux et organiques, les procédés les plus sûrs de purification des eaux destinées à l'alimentation, des notions détaillées d'hydrogéologie indispensables à l'établissement des conclusions de l'analyse.

Le caractère dominant des ouvrages de P. MOUNIER est de contenir une foule de procédés inédits, dus aux investigations de l'auteur. Citons au hasard : le dosage de l'anhydride carbonique sous toutes ses formes, de la chaux et de la magnésie. Les méthodes opacimétriques, chères à notre confrère, lui permettent d'opérer sur de petites quantités de matière : par exemple, 10 cm³ d'eau pour la détermination des chlorures ou des sulfates.

L'ouvrage s'adresse surtout à ceux qui ne possèdent pas un outillage spécial; les autres y trouveront quantité de renseignements utiles. Ce travail fait honneur à P. MOUNIER qui, suivant l'expression du professeur DENIGÈS, est un homme laborieux, ingénieux et parfaitement documenté.

V. ZOTIER.

LE COINTE. A Amazonia Brasileira. Arbres et plantes (indigènes et acclimatées), 1 vol. in-8°, 486 pages. Belém-Para, 1934. — Notre distingué compatriote et ami, M. PAUL LE COINTE, Directeur du *Musée commercial* et de l'*Ecole annexe de Chimie industrielle* de Belém-Para, continuant l'œuvre du Dr HUBER, après de longues études de la région amazonienne, publie ce volume qui présente pour la Botanique appliquée du Brésil un intérêt primordial et se trouve dorénavant indispensable dans toutes les Bibliothèques officielles ou industrielles.

Dans notre Faculté, au *Musée des Matières premières végétales* où se trouvent groupés déjà un nombre élevé de drogues utiles du Brésil, il sera particulièrement apprécié.

Toutes les plantes utiles de l'Amazonie, ce pays si riche en espèces, si tentant pour les botanistes, y sont dénommées, sous la forme alphabétique des noms indigènes, accompagnés de leur nom scientifique, des synonymies, de l'habitat et des utilisations.

Cette documentation, attendue depuis si longtemps, fait honneur à son auteur et mérite la reconnaissance de tous les savants spécialisés, envers ceux qui en ont assumé la publication.

Ce livre ne peut s'analyser, mais nous affirmons qu'il est indispensable à tous ceux qui s'intéressent aux productions végétales utiles à l'homme.

EM. PERROT.

FAHMY (I. R.). I. Pharmacognosy. Medicinal plants and their vegetable drugs. II. Chemistry. Constituents of plants and crude drugs. 2 vol., 420 et 469 pages. PAUL BARBEY'S, édit. Le Caire, 1932-1933. — Le premier volume est consacré à l'étude botanique des drogues. L'ordre adopté

est celui de la classification d'ENGLER et PRANTL. On y trouve toutes indications se rapportant aux caractères de la plante, à son origine géographique, à la récolte et à la description des parties employées, à la composition chimique, aux falsifications. De nombreux dessins, dont beaucoup sont dus à l'auteur lui-même, accompagnent le texte. Le deuxième volume est consacré à l'étude chimique des principes immédiats des végétaux; il en indique les procédés d'extraction, les caractères chimiques, la structure, les méthodes de dosage. Les deux volumes se complètent et forment un ensemble, fort bien présenté, de nos connaissances sur les drogues d'origine végétale. On doit féliciter l'auteur, directeur du « Pharmacognosy Department » à la Faculté de Médecine du Caire, d'avoir mis à la disposition de ses élèves un ouvrage écrit par l'un de leurs compatriotes et qui ne craint pas la comparaison avec les ouvrages classiques des auteurs allemands, anglais ou français.

EM. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie générale.

Propriétés chimiques des sulfures de zirconium. PICON. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 2, p. 451.

Sur la préparation synthétique des composés chlorométhylés dérivés des phénols. SOMMELET (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 3, p. 257. — Les dérivés chlorométhylés des éthers-sels des phénols s'obtiennent par condensation des carbonates mixtes d'éthyle et d'aryles avec l'éther chlorométhylé $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, en présence de pentachlorure d'antimoine. C'est ainsi qu'on obtient, en partant de l'éthylcarbonate de phényle par exemple, le composé $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$. P. C.

Synthèse biochimique d'esters gras de quelques cyclohexanols. VELLUZ (L.) et SAULEAU (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 3, p. 277. — Le cytoplasme de la graine de ricin permet d'éthérifier, par les acides gras, le cyclohexanol et les cyclohexanediols. Mais, lorsque le cycle hydroaromatique comporte une substitution, la proportion d'éther obtenue est très faible; la difficulté de l'éthérification dans ce cas est due probablement à un empêchement stérique. P. C.

Synthèse de quelques gluco-alcaloïdes. POLONOVSKI (MAX et MICHEL) et LEMETTRE (A.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **17**, p. 145. B. G.

Etude de l'action de l'acide périodique sur les composés polyhydroxylés. FLEURY (P.) et LANGE (JACQUES). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **17**, p. 196, 313 et 409. B. G.

Sur quelques camphocarbonates d'alcaloïdes. BOUILLON et LEULLIER (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **18**, p. 49. B. G.

Sur le sulfure noir de mercure. HUENNE (R.). *Journ. de Pharm. et de*

Chim., 1933, 8^e s., 18, p. 145. — Le sulfure noir de mercure du commerce contient une forte proportion de soufre libre. On peut obtenir du sulfure noir de mercure en employant 200 gr. de mercure et 32 gr. de soufre; il est donc inutile d'adopter la formule de 200 gr. de soufre pour 100 gr. de mercure. Le soufre insoluble de la fleur de soufre, trituré avec le mercure, l'éteint beaucoup plus rapidement que ne le font les diverses variétés de sulfures solubles. B. G.

Chimie analytique. — Toxicologie.

Méthode de dosage colorimétrique de l'hydrogène sulfuré, des sulfures et des hyposulfites. GIBERTON (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 13, p. 646. — Le dosage des hyposulfites est basé sur les données suivantes: On sait que les solutions d'hyposulfite de sodium réagissent sur l'azotate d'argent en formant de l'hyposulfite d'argent instable, qui se décompose en donnant du sulfure d'argent; le précipité de sulfure d'argent peut être dissous dans une solution concentrée de cyanure de potassium; dans la solution obtenue l'argent est dissimulé, mais l'ion soufre peut être précipité, à l'état de sulfure de plomb, au moyen d'un réactif au plombite de sodium. Si la précipitation est effectuée en présence de gélatine, on obtient un précipité colloïdal de sulfure de plomb dont la coloration brune se prête bien aux comparaisons colorimétriques. Pour le dosage de l'hydrogène sulfuré et des sulfures par colorimétrie, on utilise la formation de sulfure de plomb colloïdal en présence de gélatine; les solutions étalons de sulfures se conservant difficilement, on se sert comme solution de comparaison d'une solution titrée d'hyposulfite de sodium; en faisant subir à cette solution les transformations indiquées précédemment on arrive finalement à un précipité colloïdal de sulfure de plomb, qui permet une comparaison colorimétrique avec le liquide à doser. P. C.

Contribution à la recherche des falsifications du beurre de cacao. La détermination de l'indice d'acidité azélaïque. SCRUSTER (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 15, p. 760. — L'indice d'acidité azélaïque est représenté par le nombre de milligrammes de potasse nécessaires pour saturer l'acidité d'un gramme du mélange de glycérides acides insolubles provenant de l'oxydation permanganique de la matière grasse. La détermination de cet indice a été effectuée en utilisant la grande différence de solubilité dans l'alcool à 80 % du pélargonate de magnésium (très soluble) et des sels de magnésium des éthers azélaïques (beaucoup moins solubles). L'indice d'acidité azélaïque permet de déterminer la proportion de la falsification du beurre de cacao dans le cas de mélange simple avec le beurre de Karité; avec des mélanges plus complexes il peut servir à déceler la falsification. P. C.

Sur une réaction très sensible de l'acide borique étudiée à propos d'un problème biochimique. HAHN (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 12, p. 762. — Si l'on mélange des solutions iso-alcalines d'acide borique et d'un composé polyhydroxylé susceptible de se combiner à l'acide borique, le pH du mélange est plus faible que celui des solutions primitives. Cette réaction est très sensible. P. C.

Une nouvelle méthode de semimicrodosage et de micro-

dosage du magnésium. BLANCHETIÈRE (A.) et ARNOUX (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 97. — Méthode utilisant la formation de l'iodure d'hexaméthylène tétramine et de magnésium. La solubilité de ce composé dans les solutions d'iodure diminue lorsque la concentration en iodure augmente et devient à peu près nulle lorsque la solution renferme 4 gr. 10 de KI par centimètre cube. B. G.

Sur le dosage de l'acide périodique en présence de l'acide iodique. FLEURY (P.) et LANGE (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 107. B. G.

Dosage du soufre sanguin et du soufre urinaire. LESURE (A.) et THOMAS (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 114. B. G.

Dosage des méthylols dérivés des amides et des urées par le réactif de Nessler. BOUGAULT (J.) et LEROUCQ (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 193. B. G.

L'acide picrolonique, réactif des métaux alcalins. M. VOLMAR (Y.) et M^{lle} LEBER. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 366, 427. — L'acide picrolonique précipite tous les métaux alcalinoterreux et tous les métaux alcalins sauf le lithium. Quelle que soit la méthode de séparation que l'on choisisse au dernier tableau de l'analyse qualitative (acide picrique, chlorure de platine, réactif de CARNOT) les ions K ayant été précipités par un réactif approprié, l'acide picrolinique permet de retrouver et de caractériser aisément les ions Na. C'est un réactif plus sûr et bien plus commode à manier que le pyroantimoniate acide de potassium. B. G.

Action du borate de sodium sur la réaction des cyanures alcalins sur les sucres réducteurs. BOUGAULT (J.), M^{lle} HARDY (Z.) et PINGUET (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 462. B. G.

Une nouvelle microburette. MALMY (M.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 469. — Ce petit appareil donne des gouttes plus petites que l'unité de graduation et ne se bouche en aucun cas. B. G.

Dosage volumétrique de l'iode en présence des carbonates acides, borates ou acétates alcalins. RAQUET (D.) et PINTÉ. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 508. — Il faut aciduler avant l'addition de thiosulfate lorsqu'on veut doser l'iode en milieu boraté comme cela se pratique dans le cas d'un milieu bicarbonaté. Cette acidulation n'est pas nécessaire pour titrer l'iode en présence d'acétate alcalin. Le titrage de l'iode libre s'effectue directement en présence d'acétate alcalin par la liqueur arsénieuse comme en milieu bicarbonaté. B. G.

Contribution à l'étude du titrage biologique de l'hormone parathyroïdienne. REGNIER (M^{lle} M.-T.) et SIMONNET (H.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 560. B. G.

Dosage iodométrique rapide des phosphites et hypophosphites isolés ou mélangés. RAQUET (D.) et PINTÉ (P.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 5. B. G.

La réaction de l'érythroquinine; sa réalisation; sa technique, sa spécificité. MONNET (R.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 59. — La réaction de l'érythroquinine est l'apparition d'une coloration ou d'un précipité rouge vineux lorsqu'on ajoute successivement à une solution aqueuse de quinine de l'eau bromée (ou un autre oxydant), du ferrocyanure de K en solution aqueuse et de l'ammoniaque. Cette réaction est très sensible, mais il convient d'opérer avec des solutions de quinine dont la teneur en alcaloïde soit inférieure à 1 p. 10.000 et de n'employer que de l'eau bromée diluée. Elle n'est peut-être pas absolument spécifique de la quinine, mais elle le serait tout au moins des alcaloïdes du quinquina. Elle se prête bien à la recherche de la quinine dans différentes préparations pharmaceutiques et peut permettre une recherche rapide et sûre et même un dosage approximatif de la quinine dans l'urine. B. G.

Caractérisation et différenciation des phosphites et hypophosphites isolés ou mélangés. RAQUET et PINTÉ. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 89. B. G.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

La lutte contre les moustiques stereoraires. LEGENDRE (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1051. R. D.

La mort des rongeurs exposés au soleil. REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1612. R. D.

Comment la ville du Havre doit comprendre la lutte contre le rat. LOIR (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1078. R. D.

Le chat ratier à Lyon. LOIR (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 12. R. D.

Les méthodes actuelles de certaines pratiques de coiffures sont-elles toujours inoffensives. FEIL (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 985. — Observation d'une fillette, morte d'une réaction méningée, dont les premiers symptômes apparurent après une ondulation indéfrisable. R. D.

L'hypophosphatémie est-elle le stigmate sanguin essentiel du rachitisme? MARFAN (A.-B.). *Presse médic.*, 13 avril 1932, 40, n° 30, p. 361-363. — Dans le rachitisme, le taux du phosphore inorganique est souvent abaissé, mais la diminution est très légère et le degré de l'hypophosphatémie n'est nullement proportionnel à celui des déformations osseuses. D'ailleurs, cette diminution semble une conséquence plutôt qu'une cause des lésions. Il n'y a pas de relation entre le taux de phosphates et l'acidose sanguine. Dans la tétanie infantile, l'hypocalcémie habituelle coïncide avec un relèvement du taux de phosphore inorganique, mais nous ne connaissons ni la signification, ni la cause de ce fait. R. R.

La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. Progrès et précisions. RAMON (G.) et DEBRÉ (R.). *Presse médic.*, 20 avril 1932, 40, n° 32, p. 601. — Injection sous-cutanée de 1 cm³ d'anatoxine; puis, trois semaines

après, de 1 cm² 1/2; enfin troisième injection, trois semaines après, de 1 cm² 1/2; la vaccination par voie cutanée à l'aide de pommade est nulle. R. R.

Le substratum anatomo-pathologique et bactériologique du rhumatisme tuberculeux. BEZANÇON (F.), WEIL (MATHIEU-PIERRE), DELARUE et OUMANSKY. *Presse médic.*, 27 avril 1932, 40, n° 34, p. 641. — Dans la plupart des cas, le rhumatisme tuberculeux doit être considéré comme le résultat d'une septicémie bacillaire, avec localisation du bacille sur les synoviales articulaires, comme le prouve la transformation de l'arthrite en tumeur blanche. R. R.

Les inadaptés urbains. Climato-pathologie. MOURICUAND G.). *Presse médic.*, 30 avril 1932, 40, n° 35, p. 697. — En dehors des intoxications alimentaires urbaines, l'atmosphère des villes peut être néfaste à certains petits hépatiques ou arthritiques. R. R.

La stérilisation des eaux d'alimentation domestique par l'argent métallique. KLING (A.). *Presse médic.*, 2 juillet 1932, 40, n° 53, p. 1035. — La dissolution minime de l'argent suffit à priver l'eau des germes typhique et coli. R. R.

De quelques réformes à réaliser en faveur de l'ichtyophagie. BOUCHAGOURT (L.). *Presse médic.*, 3 août 1932, 40, n° 62, p. 1213-1216. — Vente au détail, dans des charcuteries de poisson, des petits cétaqués nuisibles, filets de marsouins, pâtés de norrois (foies de morues). R. R.

La microculture et son importance dans le diagnostic précoce de la tuberculose rénale par l'ensemencement des urines. — SAENZ (A.) et EISENDRATH (D.), *Presse médic.*, 10 décembre 1932, 40, n° 99, p. 1856. — La bacillurie persiste pendant une longue période après la néphrectomie. Les auteurs conseillent la technique suivante pour le dépistage du bacille tuberculeux : semencer 20 à 50 cm³ d'urine sur 6 à 8 tubes de milieu de LÖWENSTEIN au vert malachite ou de milieu de PETRAGNANI (à la peptone au lieu d'asparagine); procéder à l'examen systématique du produit de raclage de chaque tube, à partir du huitième jour. Cette méthode est plus rapide et plus sûre que l'inoculation au cobaye; elle offre l'avantage de permettre l'isolement de bacilles acido-résistants non pathogènes pour le cobaye et aussi l'identification des types humains ou bovins qui se présentent. R. R.

Ether, cocaïne, haschich, peyotl et démence précoce. DESCHAMPS (M^{lle} A.). *Presse médic.*, 1 janvier 1933, 41, n° 1, p. 16. — Ces épreuves pharmacodynamiques permettent d'établir l'intensité de diminution de l'élan vital en libérant le malade de son inertie psychique; l'auteur explore les répercussions du psychique sur le physique. R. R.

Grande auto-agglutination des hématies, précédée et suivie de grande auto-agglutination des plaquettes. BENHAMOU (E.) et NOUCHY (A.). *Presse médic.*, 7 janvier 1933, 41, n° 2, p. 25. — Les auteurs suivent le cas observé après splénectomie et passent en revue la littérature de la question. L'auto-agglutination se produit dans trois groupes de maladies : dans les cirrhoses, dans les ictères hémolytiques et dans les trypanosomiases. Les conditions de température jouent un grand rôle : l'agglutination disparaît vers 40°. R. R.

Les formes des brucelloses humales. JULIEN (JOS.). *Presse médic.*, 11 janvier 1933, 41, n° 3, p. 53. — L'infection simple à *Brucella melitensis* (fièvres ondulantes, méditerranéennes, fièvres de Malte, mélitococcémies), prend l'aspect, soit : 1° de formes occultes : porteurs de germes à réactions sérologiques et allergiques positives; 2° de formes fébriles ambulatoires guéries par toute thérapeutique anti-infectieuse; 3° de formes résistantes (60 %) où le mélitocoque semble augmenter la virulence du germe déjà développé : bacille de Koch, colibacille, diplostreptocoque, etc. R. R.

Les piqûres de scorpions de France. JOYEUX (CH.). *Presse médic.*, 18 janvier 1933, 41, n° 5, p. 104. — Ligature du membre piqué, aspiration au niveau de la plaie par ventouse ou succion; irrigation avec des antiseptiques faibles : permanganate, acide phénique à 5 %, hypochlorite de chaux à 2 %/o. R. R.

Septicémie gonococcique pure. NANU (I.), JONNESCO (D.), CLAUDIAN (I.) et BRULL (A.). *Presse médic.*, 4 février 1933, n° 10, p. 194. — Apparition onze ans après l'infection urétrale initiale; fièvre à type intermittent pseudo-palustre, splénomégalie, éruption cutanée; durée de trois mois. Echec de la thérapeutique par les métaux colloïdaux, les stock-vaccins; guérison rapide et complète, grâce à un abcès de fixation par injection sous-cutanée de 2 cm³ 5 d'essence de térébenthine; le quatrième jour on incise l'abcès qui contient le pus aseptique; la fièvre tombe aussitôt et la formule sanguine redevient définitivement normale. R. R.

La lutte antituberculeuse aux Pays-Bas. Son organisation et ses résultats. POIX (G.). *Presse médic.*, 4 mars 1933, 41, n° 18, p. 359. — La mortalité tuberculeuse y a diminué de 61 % depuis vingt ans, grâce à la multiplicité et à l'activité des dispensaires de district et des dispensaires de rayon. [R. R.

Variations de la température provoquées chez l'homme par l'injection de gono-vaccin. HUSTIN (A.). *Presse médic.*, 29 mars 1933, 41, n° 25, p. 497. — Prises dans leur ensemble, les variations de température qui suivent les injections de gono-vaccin sont comparables entre elles, que l'injection ait été faite dans la veine ou dans la muqueuse du col utérin. Après trente à quarante-cinq minutes, les températures du rectum, de l'aisselle et de la main, qui, jusque-là, s'étaient maintenues à un niveau constant, changent d'allure au même instant; tandis que les températures rectale et axillaire s'élèvent, celle de la main tombe. Puis, la température rectale atteint 40° et descend en pente douce en dix heures. La courbe inattendue est celle fournie par le thermomètre placé dans la main : pendant que la température rectale monte, celle de la main tombe brusquement jusque vers 35°5 pendant une heure, puis elle remonte en flèche; la phase de remontée étant toujours plus rapide que celle de descente. R. R.

La réaction de Hinton, nouvelle réaction de floculation pour le séro-diagnostic de la syphilis. LHÉRISSEON (CAMILLE) et STUART (GENEVIEVE O.). *Presse médic.*, 1933, 41, n° 27, p. 537. — Après le WASSERMANN, le KAHN modifié, la recherche des spirochètes, le VERNES, les auteurs établissent comparativement une nouvelle technique, sous les auspices de l'Université Harvard. Dans quatre ou huit tubes, le sang est mis en contact avec des suspensions glycélinées et cholestérinées de muscle et de cœur de bœuf seize heures à l'étuve à 37°. La réaction serait supérieure à toutes les autres

pour le sérum, inférieure au vrai WASSERMANN pour le liquide céphalo-rachidien. R. R.

Étude expérimentale des sérums antidiphtériques parisiens et bruxellois. RUELLE (G.). *Presse médic.*, 6 septembre 1933, **41**, n° 71, p. 1383. R. R.

Mycose pulmonaire à « *Penicillium crustaceum* » avec signes cliniques et aspect radiologique d'abcès du poumon. AIMÉ (P.), CREUZÉ (P.) et KRESSER (H.). *Presse médic.*, 10 mai 1933, **41**, n° 37, p. 761. — Ce champignon se trouve dans les moisissures des viandes congelées ou conservées par le froid et aussi sur le pain, les confitures, etc. La diagnose se fait par les crachats : filaments mycéliens à l'examen direct; une culture à la température du laboratoire, en milieu jus de pruneaux et liquide de RAULIN, montre, au bout de dix jours, une couche épaisse vert bleuâtre de moisissure : mycélium feutré, blanchâtre, terminé par des conidies en chaînettes présentant des caractères voisins de ceux du *Penicillium glaucum*; traitement iodé intensif, révulsion, potion opiacée. R. R.

Contribution à l'étude de la valeur boulangère des farines. DE CONDÉ et HEUDEBERT. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 20, p. 1150. — Des recherches des auteurs il résulte qu'il n'existe pas de farine propre à tous les usages, mais qu'il y a, pour un travail donné, une qualité optimum de farine, déterminée par des coefficients basés sur le pouvoir d'hydratation du gluten. P. C.

Sur les vaccinations associées. RAMON (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 22, p. 1361. — Les vaccinations associées antidiphtérique-antitétanique-antityphique présentent l'avantage de réaliser plusieurs immunisations en une seule série d'opérations; chacune des immunités antitoxiques ainsi développées est supérieure à celle que confère la vaccination antitoxique simple. P. C.

De la présence de l'antitoxine diphtérique, d'origine naturelle, chez le singe. RAMON (G.) et ERBER (M^{lle} B.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 25, p. 1701. P. C.

Expériences d'anaphylaxie par voie aérienne. TRILLAT (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 26, p. 1758. — L'anaphylaxie par voie aérienne se produit facilement chez le cobaye : avec choc anaphylactique mortel, quand la dose déchainante est administrée par injection intraveineuse; avec choc non mortel dans le cas de l'inhalation. P. C.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Les copaliers de l'Afrique Occidentale Française. AUBREVILLE (ANDRÉ). *Bull. Agence génér. des Colonies*, Paris, 1933, **26**, n° 292, p. 981-986 (2 pl. hors texte). — Il existe trois copaliers en A. O. F. Le copalier de Guinée, *Copaifera Guibourtiana* Benth. est fréquent en basse et moyenne Guinée; on le retrouve au Soudan (vers Bamako) et en Sierra-Leone. La feuille comprend deux folioles en forme de demi-lune, criblées de points translucides; le fruit est coriace, papilleux, la graine non arillée.

Le *Copaifera Salikounda* Heck. (synonyme *Detarium Chevalieri* Harms; noms vulgaires : *étimoé* et *nomatou*) possède des feuilles paripennées, avec cinq à sept paires de folioles opposées, oblongues, émarginées au sommet; la graine est recouverte d'un arille rouge. Résine employée comme parfum par les indigènes.

Le *Copaifera Ehie* Aug. CHEVALIER est nommé *amazakoué* (dialecte attié); le fruit est membraneux, à valves non papilleuses; les feuilles ressemblent à celles du copalier de Guinée, mais sont acuminées et ne présentent pas de glandes translucides; on ne le trouve qu'en Côte-d'Ivoire.

Seule, la première de ces trois espèces donne lieu à un commerce d'exportation régulier (100 tonnes de résine copal par an), mais en régression, à cause de la disparition progressive des forêts de copaliers devant les défrichements et les feux de brousse. R. Wz.

Les caféiers cultivés à Madagascar. FRANÇOIS (EDMOND). *Bull. écon. de Madagascar*, 1933, (nouv. série), n° 78, p. 76-77. — De très nombreuses variétés et espèces du genre *Coffea* ont été introduites à Madagascar, surtout de 1900 à 1910, alors que l'on cherchait des arbustes capables de résister au champignon parasite *Hemileia vastatrix*.

Deux ou trois variétés ont conservé une importance commerciale : elles sont rattachées par Aug. CHEVALIER à l'espèce *Coffea Canephora*; ce sont surtout les caféiers « kouilou » et « robusta », dont la productivité est à peu près égale, mais le second est préféré à cause de sa fève plus grosse et de sa meilleure résistance quand l'altitude dépasse 300 mètres. On peut améliorer les peuplements en greffant les pieds très bons producteurs et ceux dont les fèves sont les plus grosses. R. Wz.

Contribution à l'étude des plantes productrices d'huiles essentielles. LEJEUNE (J. B. H.). *L'Agronomie coloniale*, 1933, 22, n° 192, p. 161-163 (4 photogr. hors texte). — L'auteur, directeur de Station agronomique expérimentale au Congo belge, s'est efforcé de déterminer l'influence de la préparation (date de la cueillette, mode de dessiccation, fermentation légère) et de l'âge des plantes sur le rendement en huiles essentielles. Dans certains cas, on a distillé la plante immédiatement après le fauchage; dans d'autres cas, dessiccation complète à l'ombre et à l'air chaud; ou bien, dessiccation rapide au plein soleil; ou enfin, dessiccation lente à l'ombre, avec mise en tas pour favoriser une légère fermentation.

Plantes étudiées : *Aerocephalus Masuianus* Briq., *Ocimum viride* Willd., *Ocimum gracile* et *Ocimum Basilicum* L. var. grand vert. Même en se limitant à cette seule famille des Labiées, on ne peut généraliser les résultats; ceux-ci varient selon chaque espèce. L'expérimentation reste nécessaire pour faire connaître au planteur, dans chaque cas, le procédé donnant le rendement maximum en essence. Il reste encore à savoir si le mode de récolte et de dessiccation n'influe pas sur la composition chimique, donc sur la qualité et la valeur commerciale des essences obtenues dans des conditions différentes. R. Wz.

La pharmacologie de la guimauve. LECLERC (H.). *Presse médic.*, 6 mai 1933, 41, n° 36, p. 738. — Employée et estimée depuis les Grecs, la guimauve mériterait d'être employée dans la fabrication de la « pâte de guimauve »; comme émollient, l'auteur conseille les cataplasmes de poudre, les décoctions et aussi l'emploi interne dans les constipations. R. R.

Présence de l'acide allantéique chez les Champignons. FOSSE (R.) et BRUNEL (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 4, p. 288.

Sur l'identité de la corynanthéine de Karrer et de l'alcaloïde amorphe extrait par Fourneau du « Pseudocinchona africana ». RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.* 1933, **197**, n° 16, p. 860. — La corynanthéine, extraite par KARRER et SALOMON de certains résidus de la préparation de la yobimbine, est identique à l'alcaloïde amorphe extrait par FOURNEAU de l'écorce du *Pseudocinchona africana*. P. C.

Sur la teneur comparée en zinc des feuilles vertes et des feuilles étiolées. BERTRAND (G.) et ANDREITCHOVA (M^{lle} M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 23, p. 1374. — Les feuilles vertes renferment une proportion de zinc notablement plus forte que les feuilles étiolées. P. C.

Le floridoside chez les Floridées. COLIN (H.) et GUÉGUEN (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 25, p. 1688. — Beaucoup d'Algues Floridées élaborent, en fait de sucre, du floridoside, qui est un galactoside de la glycérine; on ne rencontre chez ces végétaux ni saccharose, ni glucose libre, ni lévulose. P. C.

Le soufre et le phosphore dans les diverses parties du grain de blé. BERTRAND (G.) et SILBERSTEIN (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 4, p. 285. — Les téguments représentent les parties les plus pauvres en soufre et les plus riches en phosphore. La farine est au contraire riche en soufre et pauvre en phosphore. Les remoulages ont une teneur intermédiaire entre les sons et la farine. Les germes ont une haute teneur à la fois en soufre et en phosphore. D'autre part, le gluten contient environ 1 % de soufre et 1/3 % de phosphore. P. C.

L'apiol liquide; son long passé irréprochable et les graves accidents récents qu'on lui attribue faussement. CHAPELLE (Ph.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **47**, p. 22. — Les accidents souvent graves (polynévrites), relatés ces temps derniers en Europe centrale, étaient dus à un produit contenant de 28 à 50 % de phosphate, de crésyle et n'ayant aucun droit à l'appellation d'apiol. B. G.

Adoption d'un système international d'unités pour la standardisation des préparations de folliculine. GIRARD (ANDRÉ). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **47**, p. 61. — L'unité sera l'activité œstrogène spécifique contenue dans 1/10.000 de milligramme d'une préparation standard. Il est urgent qu'en chaque pays un organisme central de contrôle tiennent sous sa surveillance les nombreuses préparations pharmaceutiques d'hormone ovarienne. B. G.

Recherches chimiques sur les matières grasses du Cascara sagrada. JERNSTAD (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **47**, p. 76. — Les matières grasses du Cascara Sagrada contiennent les substances suivantes : rhamnol, phytostérol, acides mélistique, arachidique, palmitique, oléique, linoléique, linolénique. B. G.

Recherche et dosage de l'antipyrine dans le pyramidon. EURY (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **47**, p. 208. — Méthode basée sur la combinaison d'antipyrine et d'oxyde de mercure. B. G.

Le sucre réducteur de la fleur de camomille allemande. BEGUIN (Ch.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **47**, p. 241. — Ce sucre est

le lévulose et la plante ne contient pas de glucose. La camomille allemande est la seconde plante — avec l'artichaut de Jérusalem — contenant du lévulose et pas de glucose. B. G.

Etude de quelques poudres d'organes au point de vue de leur teneur en glutathion et de leur pouvoir réducteur vis-à-vis de la cystine. WURMSER (LISE). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 327. B. G.

Extraction de l'aspéruloside du « Coprosma Baueriana ». HÉRISSEY (H.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 17, p. 553. — L'asperuloside a été extrait par l'auteur des plantes suivantes, qui toutes appartiennent à la famille des Rubiacées : *Asperula odorata*, *Galium Aparine*, *Galium verum*, *Coprosma Baueriana*. B. G.

Sur une fraude des sulfures solubles à usage pharmaceutique. CAZENEUVE et HUGOUNENQ. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 96. — Ces produits vendus sous un nom de fantaisie, comme spécialité assimilable aux sels de Barèges, contenaient du soufre insoluble mélangé à du carbonate de soude et d'autres produits. On sait que l'eau de Barèges renferme comme élément principal du monosulfure de sodium, de même que le bain de Barèges artificiel du Codex. B. G.

Présence et conservation des propriétés biologiques dans les poudres d'organes. CHOAY (ANDRÉ). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 137. — L'emploi consciencieux de la technique préconisée par le Codex pour la préparation des poudres opothérapiques permet d'obtenir des produits dont les propriétés biologiques sont celles des tissus ou des liquides initiaux. Cette proposition démontrée dès 1911 pour les enzymes est ici confirmée pour les hormones. D'autre part, et malgré l'opinion pour ne pas dire la superstition qui sévit dans certains milieux médicaux, les poudres d'organes convenablement préparées et protégées des agents d'altération, c'est-à-dire de l'air, de la lumière et surtout de l'humidité, conservent leur activité pendant des mois et des années. B. G.

Radioactivité des moûts et des vins. CANALS (E.) et MÉDAILLE (A.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., 18, p. 154. — Aucune relation ne peut être établie entre la fermentation et la radioactivité. B. G.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

La diète aux pommes crues dans le traitement de la diarrhée infantile. MIGNOT (RENÉ). *Presse médic.*, 18 mai 1932, 40, n° 39, p. 796. — Inoffensive aux nourrissons, la méthode est simple et efficace comme traitement des colites. R. R.

Le traitement du psoriasis par les pommades réductrices composées. SÉZARY (A.). *Presse médic.*, 25 mai 1932, 40, n° 42, p. 843. — Chrysarobine, acides pyrogallique et salicylique, ichtyol, goudron de bois, savon noir, lanoline, vaseline; éviter l'application sur le visage, le cuir chevelu et les organes génitaux. R. R.

Le traitement des ulcères de jambe. SÉZARY (A.). *Presse médic.*, 25 mai 1932, 40, n° 42, p. 844. — Lavage à l'eau oxygénée, désinfection par badigeonnage au nitrate d'argent à 1 p. 30, compresses permanentes de pommade à l'oxyde jaune, résorcine, acide salicylique, lanoline, vaseline et axonge. R. R.

Le traitement de l'anaphylaxie alimentaire à l'huile de paraffine. CH. RICHEL fils et COUDER (R.). *Presse médic.*, 11 juin 1932, 40, n° 49, p. 925. — L'huile donnée par cuillerée à café, au début et au milieu de chaque repas, évite les phénomènes urticariens et autres d'anaphylaxie; par quel mécanisme: non par l'intestin, mais en formant un vernis protecteur sur la muqueuse digestive qui retarderait l'absorption des protéines de choc. R. R.

Le bore dans la maladie de Basedow. LOEPER (M.), SOLLÉ (P.) et BROY (E.). *Presse médic.*, 29 juin 1932, 40, n° 52, p. 1013. — Le bore paraît être un médicament du corps thyroïde; sous forme de borate de soude, il est recommandable dans la maladie de Basedow. Il peut atténuer les phénomènes subjectifs, tels que le nervosisme, et objectifs; modifier les tests chimiques: équilibre protéique et métabolisme; on peut affirmer qu'il agit sur le système nerveux. R. R.

Sur le traitement des affections pulmonaires purulentes par des injections intraveineuses d'alcool. LANDAU (ANASTAZY) et KAMNER (STANISLAW). *Presse médic.*, 10 août 1932, 40, n° 64, p. 1210. — L'alcool atteint directement, en évitant le système porte, l'organe malade, grâce à son affinité, soit pour le parenchyme pulmonaire, soit pour la flore pyogène. La tuméfaction diminue, est comme drainée, comme dans l'intervention chirurgicale. Les auteurs effectuent plusieurs injections d'alcool à 20 % dans les premières semaines de la broncho-pneumonie. R. R.

La butyl-N-éthylmalonylurée comme narcotique prépara-toire aux anesthésies générales par l'éther. DESPLAS (B.), LAUNOY (L.) et CHEVILLON (G.). *Presse médic.*, 13 août 1932, 40, n° 65, p. 1254-1256. — Le sonéryl sodique pris par voie buccale, avant l'anesthésie, supprime l'angoisse pré-opératoire et les complications post-opératoires. R. R.

Notes de thérapeutique chinoise. GIBARD (R.) et BRANGOURT (A.) *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, 71, n° 1, p. 59. — Médicaments et traitements indigènes. R. R.

Les modificateurs pharmacodynamiques de la tonalité affective. LAUGHEL-LAVASTINE (M.) et D'ILLECQUEVILLE (G.). *Presse médic.*, 28 juin 1933, 41, n° 51, p. 1025-1027. — L'anxiété s'accompagne d'une augmentation de la réserve alcaline; or, celle-ci s'élève quand CO_2 sanguin diminue, d'où l'utilité d'acidifier les humeurs par apport de CO_2 (c'est l'effet de la morphine). L'alcalose s'accompagne d'hypocalcémie par fuite des ions calcium. L'opium est le principal modificateur de la cénesthésie, mais il n'a qu'une action très accessoire sur les systèmes moteurs. La morphine abolit la sécrétion pancréatique insulinaire, d'où hyper-glycémie moyenne de 0 gr. 20. Le pH urinaire des émotifs et anxieux montre une alcalose nette: 7,0 jusqu'à 7,5 et même 8,0; la normale étant 6,0. R. R.

A propos des substances allergiques contenues dans cer-

taux végétaux alimentaires ou médicamenteux : cas spécial du houblon. GUFMANN (M. J.). *Heil- und Gewürz-Pflanzen*, Munich, 1933, 15, p. 89-92. — L'allergie, nom pris ici dans le sens d'idiosyncrasie, revêt les formes les plus diverses, de la simple démangeaison et de l'urticaire jusqu'à la migraine et aux accidents gastro-intestinaux; elle peut survenir à la suite de l'usage de la camomille, de l'arnica, de la menthe poivrée, de la sauge, de la valériane, du houblon.

L'auteur a déterminé que, dans ce dernier cas, c'est la *lupulone* (amer noble ou acide amer β du houblon) qui constitue le principe allergique. Pour en éviter les inconvénients, il recommande ou bien de n'employer que les sortes de houblon produisant les accidents allergiques les plus faibles, ou bien d'ajouter aux produits contenant du houblon et prêts à être consommés une substance qu'il ne désigne pas, mais qui serait susceptible de fixer le corps allergique lui-même en le rendant inoffensif. P. Br.

L'huile d'« *Hydnocarpus Wightiana* » Blume et son administration par voie buccale (essais de tolérance). BOUILLAT (M.-E.) et TALEC (D.). *Rev. de Méd. et d'Hyg. tropicales*, 1933, 25, p. 280-286 et 317-321. — Les huiles des *Hydnocarpus* et de certaines Flacourtiacées voisines semblent constituer la médication la plus efficace contre la lèpre. Dans l'Inde française, la pharmacie du Gouvernement, à Pondichéry, prépare maintenant, par expression des graines récentes d'*Hydnocarpus Wightiana* BLUME, une huile d'acidité peu élevée (2 à 3 %, exprimée en acide oléique).

M. le pharmacien capitaine BOUILLAT a donné deux formules d'émulsions d'huile d'*Hydnocarpus*, à 10 et à 20 %, avec poudre de gomme arabique, sirop simple, infusion de café. On peut ainsi administrer, *per os*, aux lépreux, en cinq doses fractionnées, en débutant avec 5 à 6 gr. d'huile par jour, des quantités croissantes, qui ont atteint le plus souvent au dixième jour 20 gr., et parfois davantage, sans signes notables d'intolérance. L'état nauséux ne doit pas faire abandonner le traitement qui peut, les jours suivants, être toléré à des doses égales ou plus fortes.

Les résultats semblent favorables et les auteurs se proposent de continuer leurs essais avec des huiles d'*H. Wightiana* de différentes acidités.

R. Wz.

Deux observations d'intoxication par l'amande de « *Thevetia nerifolia* » Juss. BOULNOIS (J.) et CHANGARIN. *Rev. de Méd. et d'Hyg. tropicales*, 1933, 25, p. 327-330. — Cette Apocynacée est un arbrisseau ornemental (1) dont l'amande a provoqué, dans l'Inde, de nombreux cas d'empoisonnements (suicides ou crimes).

Dans le premier cas (femme de cinquante-huit ans), la moitié d'une amande fraîche a suffi pour amener la mort, en l'espace de six heures, après des vertiges, vomissements et selles diarrhéiques, avec sueurs profuses, hypotension, état comateux.

Une autre femme hindoue avait absorbé 8 amandes sèches; un traitement précoce et énergique (ipéca, café tiède, injections d'adrénaline, de caféine et d'huile camphrée) put la sauver, malgré les graves symptômes du début de l'intoxication (faiblesse extrême, inconscience, hypotension, arythmie). Au bout de trois jours, le rétablissement était complet.

Discussion du mode d'action du poison sur le système nerveux cardiaque vago-sympathique.

R. Wz.

1. Une étude chimique et pharmacologique de la graine de cet arbuste a paru dans ce *Bulletin* en 1923, 30, p. 81 à 88.

De l'intérêt présenté par le coefficient de Maillard au cours des vomissements graves de la gestation. VORON (J.) et PIGEAUD (H.). *Presse médic.*, 11 mars 1933, 41, n° 20, p. 394. — Il éclaire sinon l'étiologie, du moins la pathogénie des vomissements et permet, par la courbe construite avec ses chiffres, de donner une idée exacte de l'orientation de la maladie.

R. R.

Le potassium, élément adrénalinogène. HAZARD (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 23, p. 1455. — Le chlorure de potassium, injecté par voie intra-veineuse, possède une action hypertensive, qui correspond à une décharge d'adrénaline.

P. C.

Essais thérapeutiques à base d'acides aminés sur les cancers spontanés de la souris. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 26, p. 1779. — En faisant ingérer à des souris possédant des cancers spontanés des mélanges d'acides aminés et de poudres de divers organes, agglomérés avec de la dextrine en une pâte enrobant des grains de blé, on obtient plus de 4/10 de disparitions de tumeurs.

P. C.

Effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (adéno-carcinome) de la souris. CALMETTE (A.), SAENZ (A.) et COSTIL (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, n° 3, p. 205. — Le venin de cobra exerce une action certaine sur l'adénocarcinome spontané ou greffé de la souris. Injecté dans la tumeur à doses répétées correspondant chacune au 1/10 de la dose mortelle, il provoque la fonte du tissu cancéreux et son élimination ou sa résorption en quinze à vingt jours.

P. C.

Variations du pH du sang et des échanges minéraux pendant la narcose. I. Taux du Ca et du phosphore du sang du lapin pendant la narcose. BECKA (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, 170, p. 377-383. — Les taux normaux dans le sérum de lapin sont en moyenne de 12 milligr. de Ca, 2, 0-4, 5 milligr. de P anorganique et de 30 à 43 milligr. de phosphore total pour 100 cm³. Une saignée unique de 6 cm³, l'administration d'eau et de solution de NaCl après la première saignée donnent une valeur en moins, au plus de 3/4 de milligr. de Ca, après la deuxième saignée au plus 1/3 de milligr. de Ca, dans les 2 cas un plus ou moins de 1 milligr. au plus, de P anorganique et 5 milligr. de P total. Les narcotiques étudiés par l'auteur, avertine, hypnal, hydrate d'amylène, chloralformamide, luminal, véronal, pernoctone, chloroforme, morphine, chloral, uréthane, éther, chlorure d'éthyle, MgCl², SO⁴Mg et phosphate de Mg déterminent des variations en plus ou en moins le plus souvent de 1 milligr. de Ca, au maximum 2 milligr. Le moins le plus marqué et le plus durable a été de 1/2 milligr. pour les sels de Mg, l'avertine et l'hypnal. Le plus marqué et le plus durable a été de 3 milligr. pour le chloroforme. Les variations du Ca après la narcose sont en général moins nettes que pendant la narcose. Le P anorganique est en général très peu modifié, en général on constate un plus de 1 à 2 milligr., avec le phosphate de Mg 5 milligr.; avec l'avertine l'hypnal, l'hydrate d'amylène, la chloralformamide un moins de 1 milligr. Les variations du P total vont de - 12 milligr. à + 14 milligr. L'avertine augmente fortement le P total, + 12 milligr., la chloralformamide + 10 milligr.; l'uréthane donne + 7 milligr. suivi d'une chute à - 5 milligr.

P. B.

Influence du chloroforme sur l'excitabilité de l'appareil neuro-moteur chez les Crustacés. CHAUCHARD (A. B.) et CHAU-

CHARD (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **413**, p. 436-438. — La narcose chloroformique augmente la chronaxie du nerf moteur dans la même proportion que la section des connectifs périœsophagiens; la séparation par section du ganglion moteur abdominal d'avec les ganglions cérébroïdes n'entraîne aucune variation nouvelle de la chronaxie : c'est donc bien une abolition de l'influence du centre supérieur qui a été produite par le chloroforme; la section du nerf détermine une nouvelle augmentation de sa chronaxie. L'action du chloroforme porte seulement sur les ganglions cérébroïdes, le fait que la section du nerf provoque une nouvelle augmentation de la chronaxie indiquant que le centre abdominal n'a pas été touché d'une façon appréciable par l'agent anesthésique. La durée de l'anesthésie a une grande importance : si le crabe a été soumis pendant un temps trop court à la chloroformisation, l'accroissement de la chronaxie est faible; elle augmente très nettement avec une prolongation suffisante de l'anesthésie. Chez les crabes, l'excitabilité neuromotrice est donc subordonnée à la fois à l'influence des deux groupes de ganglions qui constituent le système nerveux central de ces animaux.

P. B.

Influence de l'acidose expérimentale sur l'anesthésie par le chloroforme chez le cobaye. HOUSSA (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **413**, p. 4514-4514. — L'acidose expérimentale, chez le cobaye, est susceptible de diminuer la durée d'inhalation et par conséquent la quantité de chloroforme nécessaire pour anesthésier l'animal normal. Chez le cobaye acidotique ainsi anesthésié, la teneur du cerveau en chloroforme est supérieure à celle trouvée chez les animaux normaux soumis à une inhalation de durée analogue ou plus longue. Il y a donc augmentation de la rapidité avec laquelle le chloroforme se fixe sur l'encéphale, cette augmentation pouvant être due soit à des modifications physicochimiques des cellules de l'encéphale, soit à un accroissement de la perméabilité depuis l'épithélium pulmonaire jusqu'à l'encéphale.

P. B.

Action de l'éther sur le système sympathique. BHATIA (B. B.) et BURN (J. H.). *J. of Physiol.*, 1933, **78**, p. 237-270. — L'éther excite le système sympathique, en effet, sur les chats décérébrés ou spinaux; après surrenalectomie, il provoque la contraction de la rate, l'inhibition immédiate de l'intestin, l'inhibition de l'utérus de la chatte vierge et l'élévation de la fréquence cardiaque. Les effets de l'éther sur la rate sont supprimés par la nicotine. L'éther n'exerce habituellement qu'une faible action sur la pression sanguine du chat décérébré sans surrénales, souvent il provoque cependant une élévation initiale de la pression et après nicotine une chute marquée. Dans la préparation cardio-pulmonaire, l'éther affaiblit beaucoup l'action cardiaque, mais cet effet est moins intense que celui du chloroforme. L'affaiblissement du cœur ne détermine pas une chute de la pression sanguine chez l'animal normal par suite de l'élévation du tonus artériel et l'augmentation de l'adrénalino-sécrétion. L'éther ne paraît pas déprimer le système vasomoteur, et n'a pas d'action sur les vaisseaux des pattes perfusées avec du sang. Le chloroforme et l'uréthane ont la même action que l'éther.

P. B.

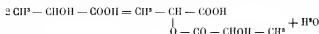
Influence de l'acidité ou de l'alcalinité des solutions d'aver-tine sur l'anesthésie provoquée par cette substance chez la tanche. TIFFENEAU (M.), LÉVY (L.) et BROWN (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **413**, p. 4507-4511. — Chez la tanche, comme chez l'épinoche, la rapidité de pro-

duction des effets anesthésiques obtenus par immersion dans des solutions de tribromoéthanol à 1/4.000 est accrue, lorsque le milieu est acide, et diminuée quand le milieu est alcalin. Chez les poissons plongés dans des solutions acides d'avertine, la teneur en brome de l'encéphale est la même que pour les poissons plongés dans des solutions neutres et amenés au même état anesthésique; la seule différence réside dans le temps d'immersion qui est environ deux fois moindre pour les premiers que pour les seconds. Il y aurait donc soit accroissement de la vitesse de passage de l'avertine depuis les branchies jusqu'à l'encéphale, soit de la vitesse de fixation ou de pénétration dans l'encéphale. Chez les animaux plongés dans des solutions alcalines d'avertine, la teneur en brome de l'encéphale est plus élevée que pour les animaux plongés dans des solutions neutres et amenés au même état anesthésique. De plus, cet état anesthésique est obtenu plus tardivement pour les premiers que pour les seconds, mais sans que le retard puisse suffire seul à expliquer l'augmentation des teneurs en brome. P. B.

Effets sédatifs et dépresseurs respiratoires de l'avertine, de l'hydrate d'amylène, de l'amytal et du pentobarbital, seuls et en combinaison avec la morphine sur le rat. BARLOW (O. W.) et GLEDHILL (J. D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 36-49. — Potentialisation mutuelle entre la morphine et l'avertine, l'hydrate d'amylène et les barbituriques pour l'effet sédatif et l'effet dépresseur respiratoire. Par ordre de potentialisation décroissante: pentobarbital, avertine cristallisée, amytal, pour l'effet sédatif et avertine, pentobarbital pour l'effet dépresseur. L'amytal produit une simple sommation avec la morphine sur le volume respiratoire par minute. Cependant les effets dépresseurs de l'amytal seul sont tels que la dépression produite par la combinaison avec la morphine est équivalente à celle exercée par toutes les autres combinaisons essayées. P. B.

ERRATUM

Dans l'article de F. GIRAULT « Sur le dosage de l'acide lactique » paru dans le fascicule de juin 1934, lire, à la page 331, ligne 26, l'équation suivante :



au lieu de l'équation indiquée.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|--------|
| Mémoires originaux : | | de coloration de certaines phényl- amines (<i>suite et fin</i>). | 484 |
| ZIENEK REKTORIK. Etude de la pré- paration d'un extrait fluide de quinquina par percolation frac- tionnée. | 449 | Notice biographique : | |
| PIERRE LALANNE et THÉRÈSE MATHOU. Une aristoloche médicinale de la Guadeloupe. | 460 | R. DOLIQUE. Le professeur LOUIS- ALBERT GASCARD (1861-1934). . . . | 490 |
| JEAN RÉGNIER et ROBERT DAVID. De la conservation de la cocaïne après stérilisation (<i>à sucre</i>). | 468 | Bibliographie analytique : | |
| RAYMOND-HAMET. Sur une réaction | | 1 ^{er} Livres nouveaux | 496 |
| | | 2 ^e Journaux, Revues, Sociétés sa- vantes. | 501 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾Étude de la préparation d'un extrait fluide de quinquina
par percolation fractionnée.

GÉNÉRALITÉS

L'extrait fluide de quinquina est inscrit dans la plupart des Pharmacopées. Le grand nombre de publications qui traitent de cet extrait ne peut surprendre, si l'on songe, d'une part, que le quinquina appartient par sa composition aux drogues les plus intéressantes, et que, d'autre part, le mode d'extraction de ses principes actifs n'est pas encore parfaitement résolu.

L'espèce recommandée comme convenable est le *Cinchona succirubra* PAVON. La teneur en alcaloïdes doit être comprise entre 5 et 9 % (Codex 1908, Suppl. 1920, U. S. A., Italie, 5 %; Tchécoslovaquie [proposé], Allemagne, Suisse, 6,5 %; Hollande, 7 à 9 %); TSCHIRCH [4] recommande une teneur totale en alcaloïdes de 7 %; BÜCHI [2] conseille d'utiliser des produits ayant la plus grande teneur possible en alcaloïdes. L'écorce utilisée dans ce travail possède une teneur comprise entre 12 et 13 %. Il faut remarquer qu'il s'agit non seulement de préparer l'extrait considéré, mais aussi de conserver à l'état soluble les matières extraites. Pour que ces matières ne précipitent pas, il faut employer, de préfé-

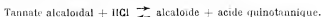
1. Reproduction interdite sans indication de source.

rence, une écorce de composition moyenne. Mais les conditions de travail sont un peu différentes si on prépare d'abord un extrait sec, avec lequel on pourra obtenir un extrait fluide ayant une teneur totale en alcaloïdes de 5 %.

Ensuite, deux questions étroitement liées sont à considérer. Quel est le rôle thérapeutique de l'extrait de quinquina et celui des matières inertes? Ce médicament doit agir comme amer, tonique et fortifiant. La résultante de tous ces effets est non seulement conditionnée par les alcaloïdes, mais aussi par les tanins, la quinovine (Büchi [2]), et également par le rouge cinchonique (BREDDIN [3]). Comme indications générales [4, 5], on peut remarquer que pour la préparation d'un extrait devant contenir le plus possible d'alcaloïdes et agir ainsi comme fébrifuge, on utilisera l'alcool comme solvant, tandis que les préparations obtenues par action dissolvante de l'eau (ou de l'eau légèrement acidulée) auront un effet tonique et astringent. A ce point de vue, il faut distinguer les cas où le solvant servant à l'extraction est actif ou inerte. Le problème n'est pas encore résolu en pharmacologie. Quant aux substances non alcaloïdiques, il est difficile de dire avec certitude si elles sont actives ou non.

Dans les Pharmacopées, on relève trois modes d'extraction. La plupart utilisent des dissolutions aqueuses acidulées, quelques-unes (italienne, américaine, suisse) l'alcool étendu d'eau et légèrement acidulé; enfin l'extraction peut se faire exclusivement par l'alcool (Pharm. brit., 1932, 90 %; japonaise, environ 77 %). Deux modes peuvent être considérés comme fondamentaux: l'un basé sur la dissolution par l'alcool plus ou moins étendu, l'autre sur l'emploi de l'eau acidulée. Dans le premier cas, on considère le pouvoir dissolvant, dans le deuxième cas la réaction chimique qui libère les matières constitutives et règle leur passage en solution aqueuse. Le troisième mode (alcool étendu et acide) a pour but de réunir les avantages des deux procédés précédents.

Le processus de la libération des alcaloïdes par l'acide chlorhydrique peut s'expliquer de la manière suivante:



Mais, comme on peut le déduire de la composition de l'écorce, cette réaction n'a pas lieu immédiatement. En premier lieu, l'acide chlorhydrique met en liberté les acides organiques contenus dans l'écorce, réagit sur les sels de l'acide quinique et de l'acide quinotannique, les matières alcalines, alcalino-terreuses et les alcaloïdes. C'est seulement après l'élimination de ces régulateurs que les alcaloïdes détachés de leur liaison chimique avec l'acide quinotannique sont mis en liberté dans la solution qui a une concentration plus grande en ions hydrogène. On peut en conclure que la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire dépend de la composition de l'écorce en matières organiques et inorganiques. Il faut donc employer de l'acide en quantité telle qu'on obtienne

un pH convenable pour séparer les composés alcaloïdiques d'avec les matières tanniques (d'après PIXTEREN [6], ce pH doit être compris entre 1,5 et 2,5). On obtient des résultats optima en utilisant des proportions convenables d'acide et de solvant.

Malgré l'emploi assez généralisé de l'acide chlorhydrique dans les prescriptions pharmacologiques, une série de faits montre pourtant qu'il présente des inconvénients [2-3]. De ce qui précède, on peut déduire que la quantité théorique est insuffisante pour l'extraction et qu'il faut opérer avec un certain excès. Cet acide se rencontre pendant l'évaporation du liquide et il s'ensuit une hydrolyse des matières tanniques. De telles préparations deviennent plus foncées (VAN DER WIELEN [7]). La formation de précipités pendant l'évaporation, la transformation des matières tanniques en phlobaphènes insolubles dans l'eau, l'apparition de flocons et de précipités sur les parois des vases pendant le repos et la perte qui en résulte, sont des phénomènes normaux. L'influence de la température sur la sensibilité de ce procédé de préparation est assez importante. Le dépôt se fait à chaque variation de la concentration en acide chlorhydrique, ce qui n'est pas favorable à la percolation. L'acide chlorhydrique dissout les quinotannates et les autres matières tanniques jusqu'à saturation, mais, si on ajoute encore une certaine quantité d'acide, les matières déposées se dissolvent à nouveau. Un excès d'acide n'a aucun effet, car cet acide traverse sans aucune action le percolateur. Ceci montre bien la réversibilité de la réaction.

Si l'on veut éviter ces inconvénients, du moins quelques-uns, il faut s'efforcer de remplacer l'acide chlorhydrique par un autre acide, de préférence un acide organique. Ceci est surtout nécessaire si on veut préparer l'extrait sec de quinquina inscrit à la Pharmacopée suisse. D'après BÜCHER [2], il faut, dans ce cas, éviter d'employer l'acide chlorhydrique parce que, pendant la concentration, cet acide distille jusqu'à la fin et on obtient alors des produits très acides. Pendant l'évaporation jusqu'à siccité, il se produit une décomposition simultanée des corps en présence. L'acide formique distille également d'une manière continue pendant l'évaporation, mais le danger de décomposition des corps en présence est plus petit. L'acide formique ne semble être indiqué que dans le but poursuivi par la Pharmacopée helvétique (5^e éd.). [Pour la préparation d'un extrait liquide à partir d'un extrait sec, on se sert d'acide chlorhydrique]. Comme procédé tout à fait nouveau on peut citer l'emploi de l'acide phosphorique en présence de glycérine et d'alcool pendant l'épuisement par percolation de l'écorce de quinquina (BREDDIN) [3].

Un autre constituant constant de l'extrait fluide de quinquina, c'est la glycérine. Seul le Codex de 1908 (Supplément de 1920) n'en fait pas mention. Elle résulte du mode d'épuisement ou bien on l'ajoute pendant la préparation finale de l'extrait fluide (Ph. H. V., Pharm. Brit.,

1932). Son influence est importante, car elle empêche la formation des flocons pendant l'évaporation et maintient en solution les matières extraites. Les extraits qui la contiennent ont meilleure apparence, ils sont clairs et se mélangent facilement à l'eau. Les proportions de glycérine sont comprises entre 20 et 30 %. GSTIRNER [8] est d'avis qu'il importe de diluer convenablement la glycérine dans les matières d'épuisement si l'on veut obtenir plus d'alcaloïdes. En employant le procédé cité par la Pharmacopée française, il obtient 90 % des alcaloïdes totaux, ce qui montre que, même sans glycérine, on peut obtenir de bons résultats si on utilise l'acide chlorhydrique concentré à l'optimum.

La quantité de solvant nécessaire pour l'épuisement de l'écorce jusqu'au degré exigé par certaines Pharmacopées est en relation étroite avec l'indicateur de fin de réaction. On utilise comme réactifs, d'une part, les solutions alcalines et, d'autre part, le réactif de MAYER. Mais la limite de sensibilité de ces procédés est telle que ni l'un ni l'autre ne peut être considéré comme parfait. Tandis que les solutions alcalines indiquent la fin de la réaction quand il s'en faut encore de beaucoup que l'écorce de quinquina soit totalement épuisée, la faible opalescence obtenue avec le réactif de MAYER exige des quantités considérables de matières pour donner une indication sensible. Ceci montre bien qu'on ne peut obtenir l'extraction totale des produits. Les difficultés ci-dessus mentionnées sont indiquées dans les travaux de GSTIRNER [8], BÜCHI [2] et BREDDIN [3]. L'usage de ces réactifs s'est transmis par habitude d'une Pharmacopée à l'autre. Généralement on prescrit d'employer une quantité de solvant 8 à 10 fois plus grande que la quantité nécessaire à l'extraction. Mais pratiquement on n'arrive à réaliser l'extraction complète que si on ajoute encore 6 à 12 fois la quantité nécessaire [3].

Il faut également tenir compte de l'influence de la vitesse d'écoulement du percolat. Il faut suivre les indications des Pharmacopées donnant le nombre de gouttes qui doivent s'écouler pendant un temps déterminé. On peut suivre les prescriptions de la Pharmacopée française : en vingt-quatre heures, on doit obtenir une quantité de percolat égale à la quantité de matière utilisée, multipliée par 1,5, ou de la Pharmacopée allemande VI : le nombre de gouttes dépend de la quantité de produit utilisé.

Le procédé suivi aujourd'hui n'est pas convenable parce qu'on perd des alcaloïdes et des matières tanniques. Ces pertes se produisent dans une assez grande proportion comme le montrent les travaux de BAREL [9], GORIS et GENDRON [5]. D'après BÜCHI, on constate qu'on ne peut éviter ces pertes, par la méthode Ph. II. V., et que ces pertes atteignent 67 %. D'après la Pharmacopée suisse, une amélioration partielle peut être obtenue si on lave les précipités sur filtre, avec de l'eau légèrement acidulée par l'acide formique, en ajoutant également un peu d'alcool, ce qui permet de faire repasser en solution une partie des matières depo-

sées. On peut en conclure que même les sels de l'acide formique des alcaloïdes du quinquina se dissocient en libérant l'acide nécessaire à la formation de sels d'alcaloïdes. Les variations de concentration en ions hydrogène ont pour résultat la décomposition des extraits et la précipitation des alcaloïdes par les matières tanniques sous forme insoluble [2].

En conséquence, il est évident que les Pharmacopées se contentent d'extraits, qui ont, par rapport à l'écorce, une assez faible teneur en alcaloïdes. Citons par exemple :

| | TENEUR minimum en alcaloïdes totaux dans l'écorce % | TENEUR minimum en alcaloïdes totaux dans l'extrait fluide % |
|---|---|---|
| Codex 1908 | 5 | 3,5 |
| Pharmacopée tchéco-slovaque (proposée) | 6,3 | 4 |
| Pharmacopée allemande VI. | 6,5 | 3,5 |
| Pharmacopée néerlandaise (dans les limites) . . | 7 à 9 | 5 à 6 |

L'extrait fluide de quinquina fera l'objet des observations exposées dans les lignes suivantes.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

On a recherché un *modus operandi* qui limite les réactions nuisibles à la préparation. La question est difficile à résoudre, le nombre des méthodes qui satisfont aux exigences pharmaceutiques étant limité. Il faut choisir une méthode qui utilise des matières auxiliaires ne présentant pas d'inconvénient pour l'organisme et n'exerçant aucune influence sur l'effet propre du médicament. Il faut suivre le principe de GORTS [10] : « Il est surtout important, au cours d'une lixiviation, d'éviter les changements de température. »

Dans la préparation de l'extrait de quinquina qui est exposée plus loin, on a pris comme base le fait qu'il s'agit de l'extraction de matières liées, sous forme de complexes difficilement solubles, qui, pendant la décomposition, peuvent se regrouper facilement en matières difficilement solubles. D'après ces données, on a jugé que la percolation fractionnée était avantageuse parce qu'elle facilite le passage des composants alcaloïdiques et tanniques dans la solution. On peut obtenir ce passage en libérant les alcaloïdes des tannates et en les dissolvant dans un solvant convenable; il passe également des acides glucosidiques (acide quino-tannique, quinique, quinovique et caféique) et des matières neutres (quinovine, rouge cinchonique). Ce procédé exige certaines conditions du milieu dans lequel on exécute l'extraction. D'une part, il est nécessaire que la réaction s'effectue en milieu basique si l'on veut

libérer les alcaloïdes; d'autre part, il faut convertir les matières tanniques en sels insolubles dans la solution utilisée, pour éliminer la possibilité de la réaction inverse.

La chaux est un produit convenable. Elle forme avec les matières tanniques des sels de calcium insolubles et libère les alcaloïdes. Elle est déjà utilisée dans la préparation industrielle de la quinine [11, 12]. Elle joue le même rôle dans la détermination quantitative de la teneur en alcaloïdes (Pharmacopée hollandaise V. 1926). Les travaux de HEADING et VENESS [13] sont basés sur le même principe; ces auteurs ont employé la chaux pour la préparation de l'extrait de quinquina purement « alcaloïdal ». Les autres composants de l'écorce sont considérés par ces auteurs comme inertes.

Dans cette étude, c'est également la chaux (ou bien l'oxyde de calcium) qui a servi pour la percolation fractionnée de l'écorce de quinquina. De cette manière l'extraction a été plus poussée. La propriété des cations calcium de former avec quelques acides organiques et inorganiques des composés insolubles dans l'eau a été utilisée pour éviter le passage des sels de calcium en assez grande quantité dans l'extrait fluide de quinquina. En agissant sur le quinate de calcium, ces acides libèrent l'acide quinoannique qui passe après épuisement par l'eau dans le produit de la percolation.

L'écorce (*Cortex Chinae succirubra*) utilisée dans ces recherches avait une teneur totale en alcaloïdes de 6,08 %/. Cette concentration a été choisie de manière à obtenir un extrait contenant des alcaloïdes en quantité convenable (c'est-à-dire ayant une teneur totale moyenne de 5 %/).

La détermination quantitative des alcaloïdes totaux a été faite par une méthode simple, rapide et donnant des résultats satisfaisants, la méthode de FRERICH-MANNHEIM [14]. Elle a été utilisée pour tous les dosages de l'écorce et de l'extrait liquide. Le mode opératoire est le suivant :

a) 2 gr. 5 d'écorce de quinquina en poudre ont été chauffés au bain-marie (dix minutes) dans une fiole conique de 200 cm³ avec un mélange de 2 gr. 5 d'acide chlorhydrique à 25 %/ et 20 gr. d'eau. On laisse reposer pendant une demi-heure, et, après refroidissement, on agite avec 25 gr. de chloroforme et 50 gr. d'éther; puis on agite encore quinze minutes avec 5 gr. d'une solution de soude à 20 %/. On ajoute ensuite 1 gr. 5 de gomme adragante en poudre, de qualité supérieure, qui sert à la liaison de la partie aqueuse et, après avoir agité fortement, on filtre, dans une fiole conique, 60 gr. du liquide (correspondant à 2 gr. d'écorce). On ajoute ensuite 10 cm³ d'alcool et quelques grains de sable; on évapore le mélange éthéro-chloroformique pendant un certain temps jusqu'à ce qu'il perde l'odeur de chloroforme. Le résidu est complété par 5 cm³ d'alcool, on chauffe au bain-marie et on titre par l'acide

chlorhydrique décimormal en présence de quelques gouttes de rouge de méthyle comme indicateur coloré jusqu'au virage. Après avoir dilué dans 20-30 cm³ d'eau, on termine le titrage.

b) On met 5 gr. d'extrait fluide de quinquina dans une fiole bouchant à l'émeri, 15 gr. de chloroforme et, après avoir agité, on ajoute encore 5 gr. d'une solution de soude 20 %. Le liquide est agité fortement pendant au moins cinq minutes. Puis on ajoute 35 gr. d'éther et, après avoir agité, on met encore 1 gr. 5 de gomme adragante en poudre. Le liquide est agité jusqu'à clarification. On filtre 30 gr. de la solution éthéro-chloroformique (correspondant à 3 gr. de l'extrait mis en œuvre) dans une fiole conique et on termine comme précédemment.

Le calcul de la quantité d'alcaloïdes obtenue se fait en observant que 1 cm³ d'acide chlorhydrique décimormal se combine avec 0,03092 gr. du mélange alcaloïdique. Ceci est déduit de la valeur moyenne du poids moléculaire de la quinine $C^{10}H^{24}N^2O^2 = 324,2$ et de la cinchonine $C^{16}H^{26}N^2O = 294,2$. Cette simplification était nécessaire en raison de la difficulté de déterminer les proportions respectives des alcaloïdes considérés se trouvant dans le liquide, surtout pour les analyses des produits pharmaceutiques [15].

S'il fallait doser les alcaloïdes dans les précipités par exemple, on opérerait d'une manière analogue légèrement variable selon les cas.

Le *broyage de l'écorce* a été effectué suivant les prescriptions de la Pharmacopée britannique (1932), qui prescrit le « Cinchona in moderately fine powder ». C'est une poudre qui passe complètement sur le tamis 44 et qui a un refus de 40 % sur le tamis 85 (d'après British Standard Specification, n° 410, 1913-1915). Les mailles du tamis 44 sont écartées de 0 mm. 353 et celles du tamis 85 de 0 mm. 178. Les autres nouvelles Pharmacopées exigent une poudre d'écorce de quinquina plus fine (D. A. B. VI, 1926, Pharmacopée officielle russe VII, 1929).

On a utilisé des *percolateurs* en verre de forme cylindrique qui sont préférables aux percolateurs coniques comme le montre la pratique. Les raisons théoriques sont données par BERNDET et les autres auteurs [16]. Le diamètre des cylindres a été choisi en tenant compte de la quantité de produit mis en œuvre. Jusqu'à 150 gr., le diamètre utilisé a été de 5 cm.; pour une quantité plus grande, le diamètre fut de 7 cm. 5.

La *vitesse d'écoulement* a été fixée de la manière suivante : pour 1 K° d'écorce XXX gouttes par minute et pour une quantité plus petite un nombre de gouttes proportionnellement réduit.

Il est également très important de bien dessécher les parois des cellules de l'écorce qui deviennent ainsi plus perméables aux réactifs employés, ce qui facilite une extraction complète. Dans ce but, on a utilisé 20 % de glycérine, étendue d'eau et mise avec l'écorce. On a commencé à traiter par la chaux préparée à l'avance avec une quantité d'eau telle que toute la masse soit suffisamment diluée.

Après avoir laissé reposer dans une fiole fermée (avec large goulot), on a transvasé le tout dans le percolateur en respectant les conditions du travail normal. L'alcool à 90° a été ajouté jusqu'à ce que le liquide commence à égoutter. On s'est assuré que le niveau du solvant dépasse la colonne d'écorce.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant, qui indique les quantités d'alcaloïdes extraites dans des conditions différentes. Dans chacun des cas particuliers on a utilisé 100 gr. d'écorce.

| GLYCÉRINE utilisée en gr. | CaO en gr. | H ₂ O en cm ³ | DURÉE DU REPOS après mélange avec glycérine et chaux en heures | | L'ÉCOULEMENT a commencé au bout du temps en heures | ALCOOL en cm ³ | ALCALOÏDES extraits % |
|---------------------------------|---------------|--|--|---|--|------------------------------|-----------------------------|
| 0 | 15 | 120 | 0 | 1 | 48 | 600 | 76,50 |
| 0 | 20 | 150 | 0 | 1 | 52 | 600 | 83,14 |
| 20 | 20 | 150 | 0 | 1 | 24 | 600 | 88,79 |
| 20 | 25 | 150 | 0 | 1 | 24 | 600 | 90,77 |
| 20 | 30 | 170 | 5 | 1 | 24 | 700 | 90,85 |
| 20 | 25 | 150 | 1 | 1 | 48 | 700 | 90,10 |
| 20 | 25 | 150 | 0 | 1 | 24 | 400 | 85,15 |

De ces résultats on peut déduire quelques remarques :

- La glycérine permet une extraction plus complète des alcaloïdes;
- La quantité optimum d'oxyde de calcium est de 25 %;
- Un volume d'alcool en centimètres cubes égal à 6 fois le poids de l'écorce épuise 90 % des alcaloïdes;

d) Si on laisse l'écorce en contact pendant une heure avec la chaux (l'écorce étant immédiatement avant cette opération plongée dans la glycérine et l'eau), il suffit de commencer la percolation au bout de vingt-quatre heures. L'autre difficulté qui est le passage des matières tanniques dans le percolat a été résolue de la manière suivante : les matières tanniques ont été libérées de leurs composés calciques au moyen d'acide en concentration convenable. Le produit final ne devant contenir qu'une quantité minime de sels de calcium, on ne devait employer que des acides qui donnent avec le calcium des sels très peu solubles. Comme acide inorganique on a employé l'acide phosphorique et, comme acide organique, l'acide tartrique. La quantité d'acide était déterminée en fonction du poids d'oxyde de calcium utilisé, et cela dans les proportions qui correspondent à la formation du sel insoluble. L'acide oxalique n'est pas convenable en raison de sa toxicité. Le sulfate de calcium, formé par l'acide sulfurique, gêne le passage du solvant dans l'écorce.

Le processus de la réaction la plus complète entre l'acide et le tannate de calcium dépend du bon mélange de l'hydrate de calcium avec l'écorce et du bon remplissage du percolateur; l'écoulement du solvant

doit se faire régulièrement et ce solvant doit venir en contact avec toutes les parties de l'écorce. Il est préférable de ne pas employer en une seule fois la quantité d'acide, mais de faire agir celui-ci en plusieurs fois. Si on néglige ces précautions, la décomposition des sels de calcium des matières tanniques n'a pas lieu, l'extrait obtenu est moins riche et est assez acide.

Afin de faire agir le solvant acidulé, il a semblé convenable d'éliminer les alcaloïdes dissous dans l'alcool, et pour cette raison on a toujours lavé à l'eau la colonne d'écorce à épuiser, avec une quantité correspondante au poids de l'écorce mise en œuvre multipliée par 1,5.

On a empêché ainsi que les matières tanniques libérées ne puissent réagir sur les alcaloïdes dissous et ne les transforment éventuellement en tannates d'alcaloïdes insolubles.

Le tableau suivant donne les résultats obtenus par le procédé employé et la quantité totale d'alcaloïdes contenus dans l'extrait. Il est évident que dans le percolat aqueux passe encore une petite quantité d'alcaloïdes.

| POIDS d'écorce de quinquina en gr. | CaO en gr. | ACIDE employé | VOLUME de l'acide dilué dans l'eau en cm ³ | VOLUME TOTAL du solvant aqueux en cm ³ | ALCALOÏDES extraits % |
|--|---------------|------------------|--|--|-----------------------------|
| 100 | 25 | Phosphorique. | 400 | 700 | 92,96 |
| 100 | 30 | Phosphorique. | 500 | 700 | 93,87 |
| 200 | 50 | Phosphorique. | 600 | 1.100 | 95,61 |
| 100 | 25 | Tartrique. | 400 | 900 | 91,77 |
| 150 | 45 | Tartrique. | 500 | 1.000 | 92,32 |

REMARQUE. — Ces extraits ont été obtenus à partir de l'écorce contenant 6,08 % d'alcaloïdes totaux. Les acides mentionnés ont été utilisés dans des proportions qui correspondent à la formation du sel insoluble $\text{Ca}^3(\text{PO}_4)_2$ ou $\text{CaC}_2\text{H}_3\text{O}_6$. L'écorce servant à l'extraction a été desséchée à la température de 80-90°, puis on a fait, après pesée, la détermination des alcaloïdes.

La fin de l'épuisement a été indiquée par la faible couleur du liquide écoulé, qui a donné une réaction parfaitement négative avec la solution de potasse et l'acide silicotungstique, mais qui a toujours donné une opalescence avec le réactif de MAYER. Les matières tanniques ont été recherchées par une solution de chlorure ferrique (faiblement coloré en vert) et on a observé la teinte du liquide après avoir dosé par la solution de potasse. (Dans le cas où les matières tanniques sont assez concentrées, on peut observer une coloration rouge plus ou moins intense suivant la concentration.)

Il faut encore traiter ces deux parties du percolat. Le liquide alcoolique

contient principalement des alcaloïdes, mais aussi les matières neutres de l'écorce (quinovine, rouge cinchonique) et de la résine. Celle-ci doit être éliminée. On peut le faire en distillant l'alcool. Pour qu'on n'ait pas de pertes en alcaloïdes on peut procéder de la manière suivante : la solution alcoolique est distillée et on récupère ainsi la plus grande partie de l'alcool utilisé pour l'extraction. Les alcaloïdes se transforment en sels insolubles dans l'eau par l'action de l'acide en quantité correspondante à la teneur de l'écorce en alcaloïdes. (En réalité le liquide en contient 90 % environ. Cet acide est favorable à la conservation des alcaloïdes en solution.) Puis on met la solution à évaporer dans une capsule, on rince la fiole à l'eau et on se débarrasse des dernières traces d'alcool sur le bain-marie. Il faut faire attention à ce que les alcaloïdes ne s'éliminent pas au cours de la grande diminution de volume. Puis on filtre le liquide et on obtient sur le filtre la résine précipitée. Le filtre et la cuve sont lavés avec une assez grande quantité d'eau. Le procédé indiqué ci-dessus diffère légèrement du procédé déjà employé par les auteurs cités, HEADING et VENESS [13], et qui permet également de travailler dans de bonnes conditions. Si on travaille correctement, on peut abaisser au minimum les pertes en alcaloïdes. Celles-ci sont d'environ 1 %.

| TENUEUR en alcaloïdes du percolat alcoolique en gr. | ACIDE utilisé en gr. | HCl ° | PERTE EN ALCALOÏDES | |
|---|----------------------------|----------|---------------------|------|
| | | | en gr. | % |
| 2,67 | 2,55 | 12,5 | 0,0348 | 1,29 |
| 4,17 | 4,0 | 12,5 | 0,0425 | 1,02 |

Comme l'extrait alcoolique alcaloïdique, l'extrait aqueux qui contient des matières tanniques a besoin de subir un certain traitement dont le but est d'éliminer des sels de calcium qui se trouvent en solution. Les matières tanniques précipitent seulement très peu. Comme on l'a déjà dit, on utilisait d'une part l'acide phosphorique, d'autre part l'acide tartrique. En ce qui concerne les tartrates, il faut abaisser leur volume au minimum, car ils ont tendance, pendant le repos, à former des cristaux minces. On évapore une quantité d'extrait aqueux dont le poids égale celui de l'écorce mise en œuvre. Après un repos de vingt-quatre heures à la température de 0°, le liquide est filtré.

L'opération finale consiste dans l'évaporation simultanée des deux percolats, et cela de telle manière qu'on puisse encore filtrer ce liquide. Puis on ajoute de l'alcool en quantité telle qu'on puisse extraire les sels de calcium qui sont encore dans le liquide. On les sépare par filtration et le liquide obtenu est débarrassé de l'alcool qu'il contient par distillation. Puis le liquide obtenu est mis à évaporer, et, après addition de 12 gr. d'alcool par 100 gr. d'extrait fluide, on complète par l'eau jusqu'à obtenir un poids égal à celui de l'écorce utilisée. On laisse reposer pen-

dant huit jours à la température de 0° et on filtre. Par la suite, on n'observe plus de dépôt.

Dans la première partie consacrée aux généralités, on a déjà dit que les procédés couramment employés sont caractérisés par la perte de matières obtenues pendant l'extraction de l'écorce, mais perdues pendant la transformation en extrait fluide.

La percolation fractionnée, mentionnée ci-dessus, écarte presque complètement cet inconvénient. Il s'agit simplement de différences tenant à l'opérateur, mais dans aucun cas d'un phénomène permanent et collectif. Je cite par exemple les 2 cas suivants :

| | | |
|---|-------|-------|
| Ecorce de quinquina, en gr. | 200 | 200 |
| Teneur en alcaloïdes, % | 6,08 | 6,59 |
| Teneur en alcaloïdes, en gr. | 12,16 | 13,18 |
| Alcaloïdes extraits, % | 96,61 | 93,90 |
| Alcaloïdes extraits, en gr. | 11,63 | 12,38 |
| Teneur en alcaloïdes de l'extrait, % | 5,60 | 5,93 |
| Teneur en alcaloïdes de l'extrait, en gr. | 11,20 | 11,86 |
| Alcaloïdes épuisés passés dans l'extrait, % | 96,30 | 95,80 |

Pour se rendre compte de la valeur du procédé employé, comparons les produits que nous avons obtenus avec ceux obtenus ailleurs et renfermant une quantité à peu près comparable de glycérine.

| PRÉPARATION | PERCOLATION fractionnée avec acide | | PHARMACOPÉE Bril. 1932 | NANING | INDUSTRIELLE |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------|--------|--------------|
| | tartrique | phosphorique | | | |
| Densité à 20° | 1,117 | 1,120 | 1,109 | 1,150 | 1,095 |
| Résidu après évaporation, % | 43 | 43 | 46 | 48 | 45 |
| Teneur en alcaloïdes, % | 5,56 | 5,03 | 5,03 | 5,11 | 4,11 |
| Cendres, % | 0,63 | 0,75 | 0,18 | 0,73 | 1,00 |
| pH | 7,01 | 2,45 | 2,53 | 2,35 | 1,74 |

Il est également important que l'extrait fluide de quinquina ne soit pas désagréable au goût. L'extrait préparé par l'acide tartrique est défectueux, car l'acide tartrique avec son goût typique l'aigrit désagréablement et fait disparaître presque complètement le goût recherché, c'est-à-dire astringent et amer. Pour cette raison on ne peut conseiller l'emploi de l'acide tartrique, et il faut préférer l'acide phosphorique qui donne des résultats tout à fait satisfaisants.

RÉSUMÉ

On a essayé de préparer l'extrait fluide de quinquina par percolation fractionnée.

Dans ce but on a utilisé la chaux qui libère les alcaloïdes de l'écorce de quinquina et qui forme avec les matières tanniques des sels insolubles. Après épuisement des alcaloïdes par l'alcool on a obtenu les matières tanniques. Le travail a été conduit de telle manière qu'on a obtenu des extraits de teneur maximum en alcaloïdes (on a obtenu une teneur d'environ 90 %); les pertes sont minima.

Pour séparer les matières tanniques il faut préférer l'acide phosphorique à l'acide tartrique, car celui-ci donne à l'extrait un goût aigre et désagréable.

Les diverses opérations effectuées pour le mode de préparation exposé plus haut n'ont pas présenté de difficultés spéciales.

En terminant cet exposé, je remercie très vivement M. le professeur A. GORIS qui m'a toujours prodigué les marques d'une aimable et bienveillante attention.

ZDENEK REKTORIK.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] A. TSCHIRCH. *Handbuch d. Pharmakognosie*, 1923, 3, B., p. 514.
- [2] J. BÜCHI. *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1933, 71, p. 290; *Pharm. Acta Helv.*, 1932, 7, p. 361.
- [3] H. BREDDIN. *Pharmaz. Ztg.*, 1934, 79, p. 148 et 163.
- [4] R. RAPP. *Wissenschaftliche Pharmazie in Rezeptur u. Defektur*, 1929, p. 44.
- [5] A. GORIS et M^{re} GENDRON. *Bull. Sc. Pharm.*, 1931, 38, p. 552.
- [6] J. A. C. V. PINXTEREN. *Pharm. Weekblad*, 1929, 66, p. 929.
- [7] VAN DER WIELEN. *Pharm. Weekblad*, 1903, 40, p. 652; *Commentar op de Nederl. Pharmacopée*, 1928, Deel, 2, p. 469.
- [8] F. GSTIRNER. *Pharmaz. Ztg.*, 1933, 78, p. 706.
- [9] G. BABEL. *Journ. Pharm. Chim.*, 1925 [8], 2, p. 477.
- [10] A. GORIS. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, 26, p. 477.
- [11] J. SCHWYZER. *Die Fabrikation pharmazeutischen u. chemischtechnischen Produkte*, Berlin, 1931, p. 297.
- [12] FR. ULLMANN. *Enzyklopädie der technischen Chemie*, Berlin, 1929, 3, B., 187.
- [13] W. R. HEADING et B. R. VENESS. *Pharmac. Journal*, 1934, 132, p. 137.
- [14] G. FRIEDRICH et E. MAXNHAIN. *Arch. d. Pharmazie*, 1915, 253, p. 117-135.
- [15] *The British Pharmacopoeia*, 1932, p. 635.
- [16] Z. REKTORIK. *Casopis est. lékařnicka*, 1933, 13, p. 307.

Une aristoloche médicinale de la Guadeloupe.

L'un de nous, au cours d'un récent voyage documentaire à la Guadeloupe (*), a pu se procurer entre autres une plante appelée vulgairement

1. P. LALANNE. Quelques aperçus sur notre colonie de la Guadeloupe et plus spécialement au point de vue pharmaceutique. *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1934.

« *Maque en coin* » dont les portions souterraines surtout constituent une drogue populaire dans l'île.

Il s'agit d'une *Aristolochie* abondante dans les haies ou les « traces » de montagnes. Les échantillons recueillis à « Fonds Cabre », Saint-Claude (Guadeloupe), nous ont permis son étude tant au point de vue botanique que pharmacologique.

BOTANIQUE

MORPHOLOGIE EXTERNE. — Plante volubile de plusieurs mètres.

Racines en faisceau à l'extrémité d'un court rhizome, longues moniliformes à articles irréguliers (diamètre 8-12 mm.; longueur 10-40 mm.) portant quelques ramifications grêles. Surface des racines ridée longitudinalement, d'un brun foncé avec quelques taches ocre qui correspondent aux plages où la couche externe a disparu. Cassure régulière à la périphérie, fibro-ligneuse au centre; en section liséré brun-jaune, puis large anneau blanc farineux (3/5 du rayon), enfin médullum ligneux spongieux, souligné à sa périphérie par une ligne grisâtre.

Rhizome court cylindrique (diamètre maximum 18 mm.) sans étranglements profonds, ce qui le différencie surtout de la racine avec laquelle il serait facile de le confondre. Surface comparable à celle de la racine. A la cassure, écorce mince s'effritant avec facilité, corps central fibro-ligneux très résistant. Section : mince bordure brune ocracée, zone corticale blanche farineuse égale selon les niveaux au quart ou au tiers du rayon, région centrale importante jaunâtre avec des zones radiales plus claires spongieuses n'atteignant pas tout à fait le centre, mais divisées dichotomiquement.

Tiges aériennes atteignant ici 3 à 4 m. Portion inférieure (1 m. à 1 m. 50) rampante ou franchement redressée (6 à 14 mm. de diamètre) remarquable par son suber formant des crêtes longitudinales saillantes de 3 mm. souvent. Surface brun chocolat légèrement plus claire que celle des organes souterrains, avec, çà et là, une pellicule luisante vernissée. Cassure : région externe friable, zone interne fibro-ligneuse. Section étoilée, ailes couleur ocre, centre de rayon relativement faible à cause du développement des ailes, formé de zones radiales spongieuses alternant avec des régions jaunâtres et même orangées sur une section récente. Cette région est particulièrement odorante : odeur et saveur d'abord aromatiques devenant vite fortes et désagréables. Portion supérieure de la tige (plusieurs mètres) verte, volubile, mince (diamètre 3 à 5 mm.), sillonnée, portant des feuilles isolées distantes souvent de 12 à 18 cm.

Feuilles longuement pétiolées grandes, deltoïdes, subhastées, très profondément cordées; sommet atténué arrondi, base élargie au niveau des lobes, ceux-ci pendants divergent peu. Hauteur totale du limbe

13 à 19 cm. lobes de 2,5 cm. à 4,5 cm. y compris), largeur à la naissance du pétiole 4,5 cm. à 9 cm. Face supérieure glabre, inférieure finement pubescente; 5 à 7 nervures pédalées proéminentes surtout en dessous, réseau des veinules visible sur les deux faces. Bords du limbe légèrement récurvés. Pétiole volubile glabre de 5 à 10 cm.

Fleurs axillaires isolées assez grandes, arquées en faux, portées par un long pédoncule grêle volubile de 25 à 35 mm. Ovaire infère contourné de 13 à 20 mm. de long sur 1 à 2 de diamètre avec, à son sommet, une très légère gibbosité latérale inférieure à 1 mm., colonne stylaire 5 à 6 mm. de haut fendue dans son tiers supérieur en six lobes. Étamines soudées avec la colonne. Calice monosépale inséré au sommet de l'ovaire : partie basilaire renflée en utricule ovoïde asymétrique, de 12 à 18 mm. de long et 10 à 12 de diamètre, se prolongeant sous un angle de 100 à 110° par un tube de 20 à 30 mm. de long arqué surtout dans sa moitié supérieure qui est aussi extrêmement dilatée; région inférieure 4-5 mm. de diamètre, orifice du tube 15 à 20 mm. Extrémité antérieure du tube surmontée d'une languette de 15 à 18 mm. sur 12 à 14, rétrécie à sa base, atténuée au sommet; moitié supérieure de la face interne de cette languette munie de fortes papilles charnues, les marginales en alène, celles du centre souvent coniques. Calice vert jaunâtre sur le sec, légèrement pubescent à l'extérieur, nervation du tube rectiligne antérieurement, en réseau postérieurement.

Capsules de 40 à 55 mm. de long sur 13 de diamètre, à six valves anguleuses; lors de la déhiscence septicide le haut du pédoncule se divise lui-même en six branches.

Graines très nombreuses aplaties, triangulaires subcordées (4 mm. \times 3 \times 1) à raphé saillant sur le milieu de la face supérieure.

STRUCTURE ANATOMIQUE. — *Racine*. Suber mou peu épais; phelloderme peu développé. Vaste parenchyme bourré d'amidon; cellules irrégulières ovales, rectangulaires basses ou étroites et hautes par suite d'un recloisonnement en tous sens. À l'œil nu on voit même à ce niveau des stries radiales parfois anastomosées qui correspondent justement à des zones de recloisonnement plus intense. Oxalate en petits cristaux dans certaines cellules. Vers le rhizome parfois quelques éléments scléreux. Région péricyclique indistincte. Massifs libériens vis-à-vis des faisceaux de bois et parfois aussi d'autres en alternance avec eux. Zone cambiale souvent onduleuse. Bois : 1/4 à 1/5 du rayon; bois secondaire : 6 à 7 faisceaux parfois bifurqués vers la périphérie; bois primaire au centre. Vaisseaux très larges (125 μ parfois) disséminés ou par deux dans une masse fibreuse. Cette structure du bois se retrouve dans les tiges. Rayons médullaires larges.

Appareil sécréteur : cellules généralement isolées globuleuses ou ellipsoïdes (35 \times 45 μ ; 40 \times 80) plus petites que leurs voisines répan-

dues dans les rayons médullaires, fréquentes surtout au contact direct du bois. Chaque cellule contient un globule jaune ou orangé. Le perchlorure de fer ne décèle, dans aucun organe, des cellules à tanin.

Rhizome. Tissus secondaires externes peu développés. Parenchyme cortical encore riche en amidon. Dans la zone péricyclique et les rayons médullaires, cellules scléreuses isolées ou par petits amas. Cylindre central volumineux à disposition typique d'aristoloché, c'est-à-dire avec faisceaux divisés dichotomiquement par apparition de rayons médullaires secondaires plus étroits que les primaires. Moelle assez réduite. Cellules sécrétrices plus largement réparties que dans la racine : localisation : rayons médullaires et écorce ; maximum dans la région péricyclique et au sommet des rayons médullaires.

Tige. Dans la partie inférieure : suber mou excessivement développé formant les crêtes. Parenchyme cortical réduit, non gorgé d'amidon. Anneau de soutien péricyclique formé vis-à-vis des faisceaux généralement par des fibres (6 à 7 assises) et entre eux par des cellules scléreuses peu épaissies (4 à 5 assises). Faisceaux libéro-ligneux, 6 à 7 en général, dont 3 plus volumineux. Cellules sécrétrices localisées comme dans le rhizome, toutefois maximum de fréquence dans le parenchyme cortical. Dans la partie feuillée : épiderme cutinisé glabre, écorce mince. Zone péricyclique en voie d'épaississement uniforme. Cylindre central comme à la base. Les cellules sécrétrices sont ici bien moins nombreuses : nous n'en avons vu que dans l'écorce et parfois même simplement dans l'épiderme.

Si l'on considère l'appareil sécréteur dans les axes, on voit qu'il s'extériorise progressivement : tout à fait interne dans la racine, il devient ensuite périphérique.

Feuilles. Nervures très saillantes inférieurement. Epidermes : le supérieur entièrement glabre, l'inférieur souvent papilleux au niveau des nervures et portant de nombreux poils pluri-cellulaires unisériés, les uns courts, les autres bien plus longs (200 μ) ; cellule de base assez volumineuse, paroi mince prenant légèrement le vert d'ode, extrémité généralement recourbée en crochet bref, aiguë et épaissie chez les courts, plus grande et mince chez les longs. Nervures : arc libéro-ligneux à péricycle non épaissi. Mésophylle : une assise palissadique suivie de 5 ou 6 assises de tissu lacuneux. A noter au contact de l'épiderme supérieur des plages de cellules épaissies silicifiées et analogues à celles décrites par SOLEREDER (*) chez certaines aristoloches. Cellules sécrétrices localisées uniquement dans les deux épidermes.

Pétiotes : trois faisceaux non accompagnés de fibres. Quelques cellules sécrétrices épidermiques.

IDENTIFICATION DE LA DROGUE. — D'après l'exposé de DUCHARTRE (*)

1. SOLEREDER. *Systematic anatomy of Dicotyledone*. Oxford, 1908, II.

2. DUCHARTRE. Aristolochiacées. In *Prodromus regni vegetabili*, DE CANDOLLE. 16.

notre aristoloche se range dans la section *Gymnolobus* et parmi les espèces *hexandra*, *unilabiata*, *ecaudata*. Il y a coïncidence presque parfaite entre les caractères de nos échantillons et ceux de l'espèce antillanne *A. eurystoma* DUCHARTRE; seules quelques dimensions diffèrent parfois un peu : tube du calice 3 cm. au lieu de 2 cm., pédoncule floral 4 à 5 cm. au lieu de 2 cm. 5. D'autre part, nous avons pu constater que les figures d'*A. dichyantha* (*), espèce très proche d'*A. eurystoma*, se rapprochent beaucoup aussi de nos spécimens.

Il s'agit donc très probablement d'*A. eurystoma* DUCHARTRE (†) elle-même, ou tout au moins d'une espèce très voisine.

Par ses parties souterraines utilisées comme drogue notre aristoloche se rapproche de certaines espèces comprises parmi les *Guacos*. D'après les travaux de PLANCHON (‡) on doit la comparer particulièrement à ceux du groupe *Mil-homens* à cause de son suber en crête, de son anneau péricyclique formé alternativement de fibres et de cellules scléreuses et enfin de son bois à « pores béants » et en faisceaux dichotomisés. De plus ces *Guacos Mil-homens* comprennent entre autres *A. macroura*, espèce à racine également moniliforme et assez voisine d'*A. eurystoma*.

On peut d'autre part se demander si le nom vulgaire de *Maque en Coin* n'est pas une simple corruption du terme *Mikani guaco*, de telles déformations étant fréquentes dans le langage des populations de nos Antilles.

Toutefois le rapport avec les *Guacos* n'existe plus quant aux propriétés alexitères, l'usage de la plante étant, comme on le verra, tout à fait différent. Cependant notons que le terme de *Guaco* a été très largement employé et que l'on connaît sous ce nom des aristoloches emménagogues, telle *A. bilobata*, à laquelle nous avons même un moment pensé rapporter notre espèce.

PHARMACOLOGIE

ÉTI DE PHARMACOTECHNIQUE ET ANALYSE. — Par macération de la partie souterraine dans l'alcool à 80°, puis percolation et épuisement on obtient une teinture au 1/10 brun verdâtre, très colorée et d'odeur faible. Par évaporation à 30° on a un extrait mou marron foncé, d'odeur aromatique caractéristique désagréable.

Après une macération de vingt-quatre heures dans son poids d'eau, la partie souterraine est distillée au réfrigérant à boules. On recueille, à la surface du distillat, une mince pellicule d'huile essentielle, transparente, d'odeur vireuse, fortement irritante. Le résidu de distillation est com-

1. DUCHARTRE. *Loc. cit.*

2. DUCHARTRE. *Tenibita*. In *Ann. Sc. nat. Bot.*, ser. 4, 1854. 2, p. 41.

3. PLANCHON. Les aristoloches. *Thèse Pharm. super.*. Montpellier, 1891.

plètement inodore. La quantité d'essence obtenue est d'environ 0 gr. 05 % de produit sec.

La racine et le rhizome pulvérisés sont mis à macérer dans l'eau vingt-quatre heures; dans l'alcool à 80°, quarante-huit heures. Le filtrat est évaporé jusqu'au départ total de l'alcool et traité par l'eau très chaude. On obtient une *résine* brunâtre et inodore, soluble dans l'alcool chaud, l'alcool-éther et le chloroforme. La drogue sèche en contient environ de 0 gr. 65 à 0 gr. 70 %.

L'extrait mou dilué dans l'eau et traité par l'ammoniaque étendue est épuisé au chloroforme qui, évaporé, laisse un résidu ne précipitant par aucun des réactifs généraux des alcaloïdes.

En dehors des substances banales : matières grasses, amidon, sels minéraux, etc., cette drogue contient donc une *résine* et une *essence* qui seules semblent présenter quelque intérêt.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE. — *Action physiologique* : L'étude de l'action physiologique de la drogue a été faite en expérimentant sur le cobaye.

EXPÉRIENCE I. — Cobaye femelle, en état de gestation très avancé. Poids 620 gr. Injection abdominale sous-cutanée avec 2 cm³ d'eau physiologique contenant 40 centigr. d'extrait mou. L'animal apparaît immédiatement incommodé. Soubresauts légers. Plaintes. Puis la bête est prostrée, très abattue et s'immobilise en se repliant en boule. Tremblements brusques et intermittents dans l'heure suivant l'injection. 70 pulsations. Abondantes évacuations alvines, très molles commençant trois quarts d'heure après l'injection. L'animal accouche dans la nuit de trois petits presque à terme, retrouvés morts. Le cobaye présente alors de très violents phénomènes inflammatoires : vagin sanglant, perte totale des poils du ventre dont le derme est à vif sur une large surface. Chute partielle des poils du corps qui tombent au moindre contact. Après trois jours sans amélioration, l'animal refusant de s'alimenter a été supprimé.

EXP. II. — Cobaye femelle en gestation d'environ un mois. Poids 950 gr. Le 19 janvier : Injection abdominale sous-cutanée avec 15 centigr. d'extrait mou dilué dans l'eau physiologique stérile.

Le 22 janvier : Injection sous-cutanée au membre postérieur droit avec 25 centigr. d'extrait mou dilué dans l'eau physiologique stérile.

Le 5 février : Injection abdominale sous-cutanée de 45 centigr. d'extrait mou, dilué dans l'eau physiologique stérile.

A chaque injection les phénomènes décrits dans l'observation précédente réapparaissent sans augmenter d'intensité malgré la dose progressive.

On constate toujours cependant les soubresauts, les plaintes, les tremblements. La première évacuation alvine trois quarts d'heure après l'injection semble un phénomène constant. Celles qui suivent sont toujours très abondantes. Il y a congestion et œdème léger de la vulve avec plaie d'irritation assez large au niveau des piqûres. Chaque fois la cicatrisation se fait

en une semaine environ. L'animal met trois ou quatre jours pour reprendre son aspect normal. Au moment de la troisième injection, il ne pesait plus que 800 gr. Il n'y a pas eu d'avortement, mais la bête présente une pelade très accentuée presque totale et sur le corps entier. Plus tard l'accouchement a été normal. La bête est revenue en bon état et le poil a repoussé.

EXP. III. — Cobaye gravide de quinze jours. Sacrifié le 18 février. L'utérus, ligaturé sur l'animal, est immédiatement extrait et plongé dans une solution de chlorure de sodium à 8 %₁₀₀ maintenue à 38°, et dans laquelle on a délayé l'extrait mou de la drogue. Au bout d'un quart d'heure, l'organe est lui-même injecté du produit. Mais aucune contraction vraiment caractéristique ne se manifeste.

EXP. IV. — Cobaye femelle gravide de quinze jours. Injection d'essence 0 gr. 01. L'animal ne présente aucun des premiers phénomènes anormaux mentionnés dans les expériences I et II. Mais dès le lendemain on constate une grande sensibilité de la peau, et, dans les jours qui suivent, la chute assez abondante des poils du corps.

L'expérimentation qui précède met en lumière deux actions physiologiques différentes; action sur l'intestin et les organes génitaux: action sur la peau et le système pileux.

a) *Action sur l'intestin et les organes génitaux.* — Dans les deux premières expériences l'action purgative est très nette et même rapide. L'amaigrissement de l'animal dans l'expérience II, la rapidité de la première évacuation alvine après l'injection et la lenteur avec laquelle il se remet permettent de dire que le produit est aussi un drastique.

L'avortement de la première expérience sous l'influence d'une forte injection de drogue, avortement qui amène les phénomènes inflammatoires décrits, est à rapprocher de la troisième expérience, ce qui prouve bien que la plante ne contient aucun produit spécifiquement actif sur les centres neuromoteurs gouvernant l'utérus. Cet avortement est donc certainement consécutif à une congestion du petit bassin.

b) *Action sur la peau et le système pileux.* — Cette action très violente dans le premier cas, mais se superposant à l'avortement, apparaît dans toute sa netteté dans le second où les injections successives ont amené une chute progressive et même totale du poil.

Grâce à la quatrième expérience nous pouvons attribuer à chacun des deux produits actifs extraits de la drogue l'action spécifique qu'il a manifestée et affirmer que *c'est à l'essence seule qu'est due l'action sur la peau*, action qui se manifeste par des phénomènes inflammatoires locaux au niveau des points d'injections amenant des plaies irritatives et des phénomènes généralisés suivis de la chute des poils. *L'action purgative revient donc d'autre part à la résine*, mais on peut prévoir aussi que l'action irritative de l'essence n'est pas forcément strictement localisée à la peau, et qu'elle peut se superposer à l'action congestive de la résine pour provoquer l'avortement.

EMPLOI ET FORMES THÉRAPEUTIQUES. — Le *Maque en Coin* nous a été signalé par les indigènes de la Guadeloupe comme emménagogue, et surtout comme abortif, et il est considéré comme un peu vénéneux. Ce remède est très connu et très répandu. On emploie la plante entière, la plupart du temps fraîche, comme dans toutes les médecines populaires; mais on utilise de préférence la partie souterraine. Comme emménagogue, on emploie des infusions légères de dosage empirique d'environ 3 à 5 gr. $\frac{2}{10}$.

Comme abortif, on emploie l'infusion concentrée ou plutôt la macération, approximativement au $\frac{1}{10}$, dans du rhum du pays à la dose d'un petit verre matin et soir pendant deux jours.

CONCLUSIONS

I. — Au point de vue botanique le *Maque en Coin* de la Guadeloupe est une aristolochée, très vraisemblablement l'*A. eurystoma* DUCHARTRE. D'autre part ses organes souterrains par leur anatomie se rattachent aux *Guacos Mil-homens* de PLANCHON. Enfin l'étude histologique montre le maximum de fréquence des cellules sécrétrices précisément dans les parties utilisées par l'usage empirique : rhizome et racine, auxquelles on doit toutefois ajouter la base des tiges aériennes.

II. — Au point de vue pharmacologique la drogue apparaît comme un purgatif drastique hydragogue agissant par sa résine. C'est probablement aussi un emménagogue. Il peut entraîner l'avortement sous l'influence de doses élevées par congestion du petit bassin, cette dernière action étant certainement fonction de la sensibilité individuelle.

Son essence, très irritante, provoque des inflammations cutanées violentes et a une action très marquée sur le système pileux.

PIERRE LALANNE,

Docteur en pharmacie.

THÉRÈSE MATHOU,

Assistant d'histoire naturelle.

*Travail des laboratoires de botanique et matière médicale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.)*

De la conservation de la cocaïne après stérilisation.

ÉTUDE DES RÉSULTATS APPORTÉS RÉCEMMENT

PAR R. DIETZEL ET O. STEEGER

Nous avons déjà eu l'occasion [14-16] de citer les essais poursuivis par R. DIETZEL et ses collaborateurs O. STEEGER, K. SOLLNER, sur l'action destructive qu'exerce la stérilisation sur les solutions aqueuses des sels d'alcaloïdes.

Rappelons que ces auteurs, constatant que les mesures chimiques étaient, en l'occurrence, souvent impuissantes à donner une idée exacte des phénomènes qui se produisent, ont pensé à utiliser, dans ce but, des méthodes physiques et physicochimiques.

Ils ont ainsi utilisé, en premier lieu, la méthode mise au point dans ces dernières années, qui consiste à établir le spectre d'absorption, dans l'ultra-violet, des alcaloïdes et de leurs produits de décomposition, puis à mesurer cette absorption. Cette méthode a l'avantage, d'une part, de mettre en évidence les transformations les plus petites qui peuvent se produire dans la constitution chimique, et, d'autre part, de permettre des dosages précis sans faire subir à la solution étudiée de modification sensible (*).

Les auteurs allemands ont utilisé, en outre, d'autres méthodes physico-chimiques, mesure du pH, mesure de la conductivité. Ils sont arrivés ainsi à obtenir des résultats quantitatifs précis, même dans les cas où la mesure de l'absorption des radiations ultra-violettes n'était pas possible.

Ils ont étudié successivement la décomposition par la chaleur des alcaloïdes de l'opium, des Solanées, du *Berberis* et du quinquina [3]. Enfin, dans ces derniers mois, ils ont abordé l'étude des alcaloïdes de la coca [6] essayant, en même temps que nous, de résoudre le problème, important au point de vue théorique et pratique, de la conservation de la cocaïne après stérilisation et vieillissement.

1. Rappelons que ces méthodes ont été étudiées et mises au point, en France, pour ce qui concerne l'étude des alcaloïdes, par V. HENRI et GOMPEL. *C. R. Ac. Sc.*, 1913, 156, p. 1541. — R. FABRE et ses collaborateurs : *C. R. Ac. Sc.*, 1924, 178, p. 2181; *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, 7, p. 1024; *Jour. Pharm. Chim.*, 1930, 11, p. 55; *Jour. Pharm. Chim.*, 1930, 12, p. 339. — R. VLES. *Arch. Phys. biol.*, 1925, 4, n° 3. — BRUSTIER. *Thèse Pharmacie*, Toulouse, 1926. — A. CASTILLE. *Bull. Ac. Roy. de Méd.*, Belgique, 1925, 5, p. 193-201. — A. CASTILLE et E. RUPPOL. *Id.*, 1926, 6, p. 263-273. — E. RUPPOL. *Id.*, 1926, 23, p. 4, 83. — A. CASTILLE et E. RUPPOL. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, 10, p. 623. — A. ANDANT. *Bull. Sc. pharm.*, 1930, 37, p. 28, 89 et 169. Comme ouvrages généraux français, citons les livres de BERNHEIM et GUYOT, 1932, MALOINE, édit., Paris, et SEYEWETZ, 1934, BAILLIÈRE, édit., Paris.

Il nous paraît particulièrement intéressant de faire connaître les résultats que ces auteurs ont obtenus, et de les rapprocher de ceux que nous avons acquis nous-mêmes en utilisant une méthode purement physiologique.

Nous allons rappeler tout d'abord comment se pose le problème que nous cherchions à résoudre, et de quelle façon nous l'avons, de notre côté, en partie déjà résolu. Nous exposerons ensuite les idées théoriques qui ont guidé les auteurs allemands et les résultats expérimentaux qu'ils ont obtenus. Nous discuterons ensuite les conceptions présentées par DIETZEL et STEEGER, et nous rapprocherons nos résultats des leurs.

A. — POSITION DU PROBLÈME. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS OBTENUS
PAR NOS TRAVAUX PERSONNELS.

Si nous nous reportons au premier article que nous avons publié sur ce sujet [16], nous pouvons poser le problème de la façon suivante : Les solutions de chlorhydrate de cocaïne stérilisées à l'autoclave, ou conservées pendant longtemps, conservent-elles leur complète activité anesthésique? S'il est prouvé qu'elles s'altèrent, comment faire pour arrêter ou tout au moins atténuer cette altération?

Les réponses à la première question étaient fort contradictoires. D'une façon schématique on pouvait dire que l'avis des hommes de laboratoire s'opposait, parfois vivement, à l'avis des cliniciens. Pour les premiers, la destruction était, soit nulle, soit relativement faible. Pour les autres, il se produisait, dans certains cas particulièrement défavorables, avec des solutions stérilisées ou conservées depuis longtemps, des échecs complets dans la recherche de l'anesthésie; tout se passait comme si la substance anesthésique avait été détruite.

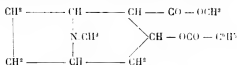
Nous appuyant d'une part sur des essais de stérilisation, effectués à des températures diverses, et sur des essais de conservation fort longue (sept ans), et d'autre part sur les résultats antérieurement obtenus dans l'étude de l'influence du pH sur l'action anesthésique [12], nous arrivâmes aux conclusions suivantes :

La stérilisation effectuée dans les conditions habituelles, quinze minutes à 110° par exemple, n'altère pas de façon très sensible les solutions de chlorhydrate de cocaïne préparées pour l'utilisation clinique. La conservation, pourvu qu'elle ne dépasse pas une durée de quelques mois, n'exerce pas non plus une action très nuisible. Dans les conditions habituelles, stérilisation à l'autoclave, et conservation peu prolongée, la destruction ne dépasse pas 10 % de l'anesthésique. De ce point de vue nous nous rangions donc à l'opinion soutenue par la grande majorité des chimistes.

Pourtant l'opinion des cliniciens était bien loin de nous sembler irrecevable, et nous pûmes montrer, d'abord, que sous l'influence d'une

conservation très prolongée l'action anesthésique pouvait très fortement s'affaiblir (perte de 50 %, après sept ans de conservation), puis, et c'était pour nous le phénomène le plus important, qu'il se produisait sous l'influence du vieillissement, encore plus que sous l'influence de la chaleur (¹), une acidification de la solution telle que les cellules vivantes (cellules nerveuses ou cellules de protection) refusaient d'absorber la substance anesthésique. On assistait alors, particulièrement lorsque l'acidité de la solution anesthésique ne pouvait pas être suffisamment tamponnée par les liquides de l'organisme (anesthésie des muqueuses, anesthésie rachidienne), à des échecs complets dans la recherche de l'anesthésie.

Pour expliquer ces faits nous avons émis l'idée que les phénomènes de saponification des fonctions éthers-sels de la cocaïne



Cocaïne (méthyl-benzoyl-econine).

devaient être précédés de la décomposition hydrolytique du chlorhydrate de cocaïne. Sous l'influence de l'hydrolyse on assistait à la reconstitution d'une part de l'acide chlorhydrique, acide fort, très ionisé, d'autre part de la base cocaïne, base faible, peu ionisée, d'où forte diminution du pH, la concentration en ions H de plus en plus grande devenant de plus en plus nuisible à l'activité physiologique. Par ailleurs, comme l'un de nous l'avait montré [13], la base cocaïne en solution aqueuse s'altérait très rapidement, même à froid, avec mise en liberté d'alcool méthylique et perte de l'activité anesthésique.

Ayant ainsi répondu à notre première question, et constaté qu'il se passait, sous l'influence de la chaleur et plus encore d'une conservation trop prolongée, des phénomènes nuisibles à l'action physiologique, nous nous mîmes en devoir de répondre à la deuxième question. Comment faire pour arrêter ou tout au moins atténuer cette altération?

Les phénomènes réglant l'altération : hydrolyse et saponification étaient placés manifestement sous l'influence du pH. Pour la saponification nous connaissions toute l'activité des ions OH. Pour l'hydrolyse telle que nous devons l'envisager ici, avec mise en liberté d'ions H, nous savions théoriquement que toute addition de ces ions H, par apport extérieur, devait ralentir le processus. Mais en plus de ces considérations physico-chimiques sur le rôle de la réaction acide ou alcaline, d'autres considérations, physiologiques, qui ne s'accordaient pas avec les premières, devaient être envisagées.

1. Voir les travaux de A. Lior [11] et de L. Roy [18] sur l'influence exercée par le chauffage.

L'un de nous avait montré, en effet, non seulement qu'un excès d'ions H était nuisible à l'anesthésie de la cellule, comme nous l'avons dit plus haut, mais il avait montré encore qu'inversement un excès d'ions OH était essentiellement favorable à cette anesthésie. Seuls des résultats expérimentaux pouvaient nous permettre de connaître l'importance relative de ces données contradictoires.

Nous fîmes donc toute une série d'expériences en tamponnant des solutions de chlorhydrate de cocaïne avec des sels divers, résistant plus ou moins à l'acidification. Nous pûmes ainsi montrer que les solutions alcalines, ou voisines de la neutralité, fortement tamponnées, étaient incapables de résister à la stérilisation, et que seules pouvaient être retenues les solutions très faiblement tamponnées, réglées directement à $pH = 4,0$ ou permettant d'atteindre rapidement, sous l'influence de la chaleur, ce pH favorable. Nous comparâmes ces résultats avec ceux déjà obtenus, sur ce sujet, par A. RIPPEL (*) [47], modifiant un peu ses conclusions, mais nous trouvant en plein accord avec lui sur l'existence d'une zone de pH favorable, commençant à $pH = 4,0$, et descendant vers une plus grande acidité, zone que nous n'avions pas d'intérêt à parcourir puisque nous savions qu'au-dessous de $pH = 4,0$ commençait aussi la zone d'acidité nuisible à la réaction cellulaire.

Pour être complets rappelons que nous eûmes l'occasion dans ces divers essais de montrer que la concentration en ions H n'avait pas seule de l'importance, et que la nature de l'anion de l'acide jouait, à pH égal, un grand rôle pour la conservation de l'activité anesthésique. C'est là une question sur laquelle nous n'insisterons pas ici.

B. — TRAVAUX DE R. DIETZEL ET O. STEEGER (*).

a) Nous croyons utile de donner certaines précisions sur les techniques utilisées par les auteurs allemands.

Détermination des spectres d'absorption : Appareil de G. SCHEIBE. — Vérification préalable par établissement de la courbe d'extinction du chromate de potassium. — Appareil de R. DIETZEL et W. KUHL [8] pour l'interprétation quantitative des spectres.

Détermination du pH : Mesure des forces électromotrices. Electrodes à hydrogènes, électrodes à pointes de KORDATZKI [9].

1. Il est à noter que R. DIETZEL et O. STEEGER ne font pas mention des travaux de cet auteur.

2. Les résultats expérimentaux obtenus par les auteurs allemands sont clairement présentés. Il n'en est pas toujours de même pour les conceptions théoriques qui ont guidé ces auteurs. Pour essayer de bien faire comprendre la succession de leurs idées nous avons cru bon de modifier parfois l'ordre de leur exposé, et d'autres fois d'intercaler dans cet exposé même des parenthèses, destinées à spécifier certains points ou à en éclaircir d'autres.

Mesure de la conductivité électrique : Pour les hautes températures, thermostat à vapeurs dans lequel plonge complètement le vase, fermé, devant servir à la mesure. Vérifications fréquentes de la capacité du vase soumis à une température élevée, et du bon état et de la distance des électrodes. Thermomètre de précision.

b) Les auteurs cherchèrent de suite à connaître si, à une température voisine de 100°, le noyau ecgonine subissait quelque transformation. Ils utilisèrent, dans ce but, directement les mesures de conductivité et de pH, et indirectement les mesures spectrographiques.

z) Mesures de la conductivité électrique de solutions de chlorhydrate d'ecgonine M, M/10, M/100, avant et après stérilisation, en présence d'air, d'oxygène ou d'azote. Mêmes opérations sur des solutions d'ecgonine M, M/10, M/100 placées dans des récipients ayant subi, ou n'ayant pas subi, l'action préalable de la vapeur d'eau pendant dix minutes.

§) Mesure des pH des solutions de chlorhydrate d'ecgonine et d'ecgonine M/10, M/100, M/1.000 avant et après stérilisation.

Ces essais permirent de constater que la stérilisation ne produisait pas de changement appréciable dans les propriétés des solutions.

γ) Ce fait fut encore démontré spectrographiquement, mais de façon indirecte, puisqu'il n'était pas possible de déterminer les spectres d'absorption de l'ecgonine et du chlorhydrate d'ecgonine. Les auteurs effectuèrent l'examen spectrographique, en ultraviolet, de l'acide benzoïque, de la benzoylecgonine, et de la méthylbenzoylecgonine (cocaïne), cette dernière après stérilisation. Ils constatèrent que les trois courbes d'absorption se coupaient aux mêmes endroits, ce qui n'aurait pas été le cas si la stérilisation avait donné naissance à une substance nouvelle, différente des substances composantes. DIETZEL et STEEGER furent donc amenés à conclure que l'ecgonine ne participe pas à la désagrégation de la cocaïne, et que les changements qui se produisent doivent être ramenés purement et simplement aux processus de saponification.

c) L'étude des processus de saponification fut ensuite abordée. La cocaïne en solution tend à se rapprocher de l'état d'équilibre donné par les équations suivantes, *constantes de saponification*, résultant de la loi d'action des masses :

$$\frac{(\text{benzoylecgonine}) \cdot (\text{alcool méthylique})}{\text{cocaïne}} = K_1$$

$$\frac{(\text{méthylecgonine}) \cdot (\text{acide benzoïque})}{(\text{cocaïne})} = K_2$$

$$\frac{(\text{ecgonine}) \cdot (\text{acide benzoïque})}{(\text{benzoylecgonine})} = K_3$$

$$\frac{(\text{ecgonine}) \cdot (\text{alcool méthylique})}{(\text{méthylecgonine})} = K_4$$

$$\frac{\text{alcool méthylique} \cdot (\text{acide benzoïque})}{\text{benzoate de méthyle}} = K_5$$

Mais les essais de mesure, dont nous parlerons plus loin, montrèrent que ces constantes, et en particulier les deux premières, ne peuvent pas être déterminées directement avec exactitude, pour la simple raison que la cocaïne, après atteinte de l'état d'équilibre, est tellement désagrégée qu'elle ne peut plus être décelée en quantité notable.

La question devenait donc toute différente, et les auteurs allemands pensèrent que l'important n'était plus de connaître exactement l'état d'équilibre final, mais bien plutôt de connaître la rapidité avec laquelle se trouvait atteint cet état, rapidité qui dépendait de la concentration des ions H et de l'élévation de la température.

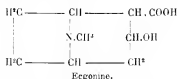
Il fallait donc, d'une part en fonction des ions H, et d'autre part en fonction de la température, connaître la rapidité de destruction.

Pour arriver à ce but, on pouvait utiliser les mesures spectrographiques pour évaluer les quantités de cocaïne, de benzoylecgonine et d'acide benzoïque, et les mesures du pH pour déterminer les quantités de méthylecgonine, d'ecgonine et d'alcool méthylique.

Mais ces dernières déterminations rendaient nécessaire la connaissance des constantes de dissociation des différentes bases, qui, toutes, exercent une influence sur le pH final.

d) Les auteurs procédèrent donc à la mesure de ces constantes de dissociation.

L'ecgonine et la benzoylecgonine présentent deux constantes de dissociation, l'une acide K_a , l'autre basique K_b . La méthylecgonine et la cocaïne n'en présentent plus qu'une, la constante basique K_b , l'acidité étant bloquée par l'alcool méthylique.



Les deux constantes de dissociation de l'ecgonine, définies de la façon suivante :

$$\frac{(\text{ecgonine}) \cdot (\text{OH}^-)}{(\text{ecgonine})} = K_b \qquad \frac{(\text{ecgonine}') \cdot (\text{H}^+)}{(\text{ecgonine})} = K_a$$

furent déterminées tout d'abord.

La constante basique fut déterminée par l'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine, et la constante acide par l'hydrolyse de l'ecgoninate de $\text{Na}^{(1)}$.

1. Voir à ce sujet l'article de J. M. KOLTHOFF. « Die Dissoziationskonstante, das Löslichkeitsprodukt und die Titrierbarkeit von Alkaloiden », *Bioch. Zeitschr.*, 1925, **162**, p. 289. Cet auteur après avoir montré les difficultés pratiques qui s'opposent à la détermination directe du degré de dissociation, et montre que la méthode qu

TABLEAU I (d'après R. DIETZEL et O. STEEGER).

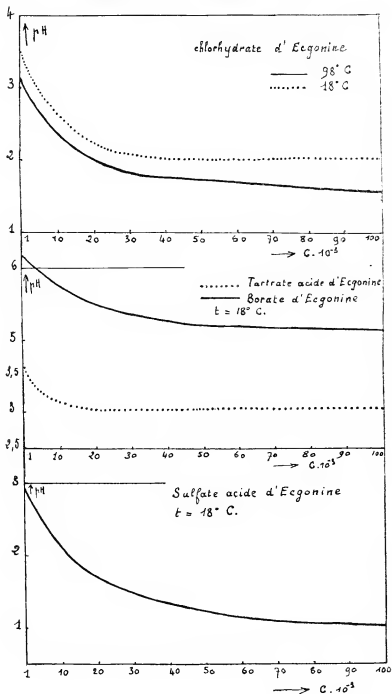
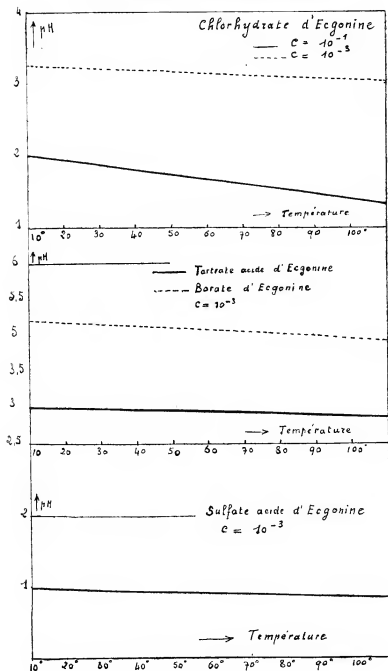


TABLEAU II (d'après R. DIETZEL et O. STREGER).



Les mesures de pH furent effectuées à diverses concentrations M/10, M/100, M/1.000 et à des températures variables 18°, 40°, 61° et 78°. Les valeurs à 98° furent obtenues, par extrapolation, en s'appuyant sur les autres valeurs.

Les auteurs donnent toutes les mesures effectuées pour l'ecgonine, ainsi que les données expérimentales utiles.

Ils déterminèrent ainsi :

1° Les constantes de dissociation acide de l'ecgonine (*tableau III*);
 2° Les constantes de dissociation basique de l'ecgonine (*tableau III*);
 3° Les courbes traduisant la variation de la concentration des ions H, produite sous l'influence de l'hydrolyse en fonction de la concentration, pour des solutions aqueuses de différents sels d'ecgonine : chlorhydrate d'ecgonine à 98° et à 18°, tartrate acide d'ecgonine, borate d'ecgonine, sulfate acide d'ecgonine à 18° (*tableau I*);

4° Les courbes traduisant la variation de la concentration des ions H, produite sous l'influence de l'hydrolyse, en fonction de la température, pour des solutions des mêmes sels d'ecgonine que plus haut, à des concentrations de M/10 et de M/1.000 pour le chlorhydrate et de M/1.000 seulement pour les autres sels (*tableau I*).

5° Les courbes correspondant aux deux précédentes : variations du pH en fonction de la concentration, et de la température, mais pour des solutions aqueuses d'ecgoninate de sodium.

Des essais semblables furent effectués sur les autres bases. Ainsi furent déterminées les constantes de dissociation suivantes :

$$\frac{(\text{benzoylecgonine}) (\text{OH}^{\circ})}{(\text{benzoylecgonine})} = K_b$$

$$\frac{(\text{benzoylecgonine}') (\text{H.})}{(\text{benzoylecgonine})} = K.$$

$$\frac{(\text{méthylecgonine.}) (\text{OH}^{\circ})}{(\text{méthylecgonine})} = K_{\omega}$$

$$\frac{(\text{cocaïne.}) (\text{OH}^{\circ})}{(\text{cocaïne})} = K_c$$

et les courbes de variation hydrolytique du pH des différents sels de cocaïne, en fonction de la concentration et de la température.

Nous reproduisons ces données dans les tableaux suivants (*tableaux III, IV* (¹), V).

utilise la détermination du degré d'hydrolyse des sels peut être critiquée, préconise, en général, la méthode qui s'appuie sur la mesure de la concentration des ions H pendant la neutralisation.

Les valeurs trouvées par KOLTHOFF, pour la cocaïne, et l'ecgonine, à 16°, sont très voisines de celles indiquées par R. DIEZEL et O. STREGER.

1. Il est vraisemblable que, dans le tableau IV, la position des deux courbes relatives au chlorhydrate de cocaïne a été inversée.

TABLEAU III. — *Constantes de dissociation de la méthylecgonine, de la benzoylecgonine, de la cocaïne et de l'ecgonine, à différentes températures.*

| SUBSTANCE | TEMPÉRATURE C° | CONSTANTE DE DISSOCIATION | |
|---------------------------|-------------------|---------------------------|----------------|
| | | K acide | K basique |
| Méthylecgonine. | 18 | " | $3,0.10^{-6}$ |
| | 40 | " | $4,3.10^{-6}$ |
| | 61 | " | $6,8.10^{-6}$ |
| | 78 | " | $1,0.10^{-5}$ |
| | 98 | " | $1,4.10^{-5}$ |
| | (Extrapolé). | | |
| Benzoylecgonine | 18 | $1.8.10^{-12}$ | $1,9.10^{-12}$ |
| | 40 | $2.8.10^{-12}$ | $3.3.10^{-12}$ |
| | 61 | $4,3.10^{-12}$ | $4,6.10^{-12}$ |
| | 78 | $5,6.10^{-12}$ | $6,0.10^{-12}$ |
| | 98 | $8,1.10^{-12}$ | $8.3.10^{-12}$ |
| | (Extrapolé). | | |
| Cocaïne | 18 | " | $2,4.10^{-6}$ |
| | 40 | " | $4,9.10^{-6}$ |
| | 61 | " | $7,6.10^{-6}$ |
| | 78 | " | $7,1.10^{-5}$ |
| | 98 | " | $2,1.10^{-5}$ |
| | (Extrapolé). | | |
| Ecgonine. | 18 | $7.6.10^{-12}$ | $6.0.10^{-12}$ |
| | 40 | $1.2.10^{-11}$ | $1.0.10^{-11}$ |
| | 61 | $1.2.10^{-11}$ | $1,6.10^{-11}$ |
| | 78 | $4,6.10^{-11}$ | $2.3.10^{-11}$ |
| | 99 | $5,4.10^{-11}$ | $3,4.10^{-11}$ |
| | (Extrapolé). | | |

Ces essais mettaient en évidence, particulièrement, les faits suivants :

1° Si l'on considère les constantes de dissociation basiques de la base cocaïne et des autres bases qui en proviennent, on constate que la cocaïne et la méthylecgonine ont une force basique nettement plus grande que la benzoylecgonine et l'ecgonine, les constantes de dissociation étant de l'ordre de 10^{-6} pour les premières et de 10^{-12} pour les secondes. Il en résulte que, dans la désintégration de la cocaïne, les deux processus de saponification ne sont pas équivalents. Par perte du radical méthyl il se fera une diminution très nette de la basicité, d'où augmentation de l'acidité de la solution du chlorhydrate. Par perte du radical benzoyl, en dehors de la petite augmentation d'ions H provenant de l'acide benzoïque, il y aura peu de modification de l'acidité de la solution.

2° Si l'on considère l'accroissement de concentration des ions H qui se produit sous l'influence de l'élévation de la température, on constate,

TABLEAU IV (d'après R. DIETZEL et O. STREGER).

Hydrolyse de quelques sels de cocaïne en fonction de la concentration.

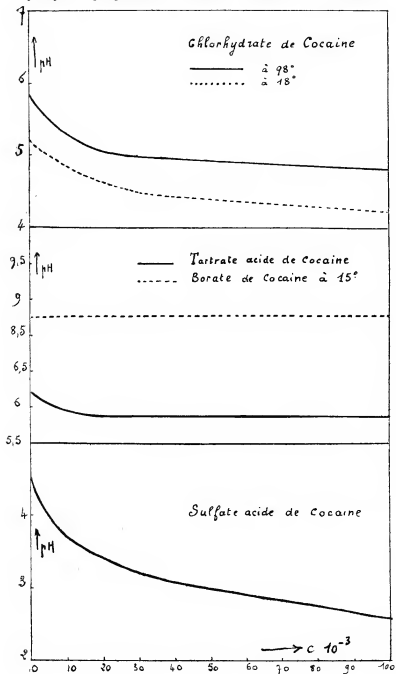
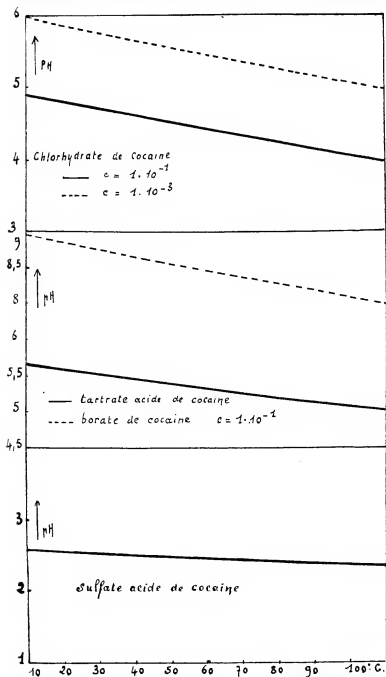


TABLEAU V (d'après R. DIETZEL et O. STEEGER).

Hydrolyse de quelques sels de cocaïne en fonction de la température.



pour le chlorhydrate d'ecgonine à $M/10$ (tableau II), une acidification tout à fait forte [de $pH = 2$ à $pH = 1$ (¹)]. Les auteurs allemands pensèrent donc pouvoir conclure que l'idée, émise par certains auteurs, d'ajouter de petites quantités d' HCl pour augmenter la stabilité du chlorhydrate de cocaïne était sans effet, car de petites quantités d' HCl ne pouvaient modifier le pH que d'une façon insuffisante, et ceci, d'autant plus que le sel d'ecgonine agissait comme sel tampon, comme l'avait déjà montré R. DIETZEL.

3° Si l'on considère l'hydrolyse que subissent les sels de cocaïne et d'ecgonine on voit que non seulement les constantes de dissociation des bases jouent un rôle, mais qu'il faut tenir compte encore des constantes de dissociation des acides salifiant les bases.

Comme l'acidité de la solution produite par ces processus d'hydrolyse influence la vitesse de la saponification, « de telle sorte que les processus d'hydrolyse régularisent automatiquement la destruction de la cocaïne », il en résulte qu'on peut, en utilisant d'autres acides que HCl , modifier l'hydrolyse, et arrêter jusqu'à un certain point la destruction de la cocaïne. L'essentiel sera de choisir des acides dont la constante de dissociation ne soit pas inférieure à celle de la cocaïne, sinon la solution deviendrait alcaline, ce qui favoriserait la saponification. Les résultats d'expériences effectuées à ce sujet seront exposés plus loin.

e) Après avoir ainsi, grâce à l'établissement des constantes de dissociation, préparé le chemin à la détermination du *degré* de saponification (en fonction de la température et du pH), les auteurs cherchèrent à obtenir la grandeur absolue de la constante de saponification, K_s , de la méthylecgonine, à haute température et sous réaction fortement alcaline.

Ils opérèrent pour cela de deux façons, cherchant à obtenir l'état d'équilibre final, soit par saponification de la méthylecgonine, soit par éthérification de l'ecgonine par l'alcool méthylique.

α) Une certaine quantité de $NaOH$ $N/5$ a été ajoutée à une solution de chlorhydrate de méthylecgonine à $M/400$ et le tout a été soumis à des stérilisations par la chaleur, de durée différente (une demi-heure, une heure et demie).

β) Des quantités égales de chlorhydrate d'ecgonine et de lessive de soude ont été mêlées à des quantités variables d'alcool méthylique $M/40$ et traitées dans les mêmes conditions.

On considérerait l'état d'équilibre comme atteint lorsque la concentration en ions H ne se modifiait plus. Par deux simples mesures de pH ,

1. Il faut bien considérer, en effet, que la force basique déjà extrêmement faible de l'ecgonine est encore contrebalancée par son acidité très sensiblement de même force.

avant et après la stérilisation, on obtenait, de la façon que nous allons exposer plus loin, la valeur de la constante de saponification.

Les auteurs constatèrent ainsi que, conformément à ce que nous avons rapporté plus haut, il se produit une complète décomposition du chlorhydrate de méthylecgonine, la saponification (expérience α) atteignant 100 %, l'éthérification (expérience β) restant nulle. Ils ne purent donc qu'assigner à la constante de saponification une limite inférieure. « En admettant que la mesure sur 1 millivolt soit précise, il en ressort que la constante de saponification de la méthylecgonine est plus grande que 10^3 . »

Les résultats obtenus ainsi avec la méthylecgonine furent retrouvés avec la benzoylecgonine : dans les solutions alcalines, utilisées en vue d'obtenir plus rapidement l'équilibre, à haute température, il se produisait de même une saponification complète.

Pour la cocaïne, les relations qui dirigent les processus sont celles de la méthylecgonine pour la séparation de l'alcool méthylique, et celles de la benzoylecgonine pour la séparation de l'acide benzoïque. Dans l'état final, il n'existe plus de quantité mesurable de cocaïne, mais seulement de l'ecgonine, de l'alcool méthylique et de l'acide benzoïque.

Ces résultats, répétons-le, poussèrent donc les auteurs à chercher non plus l'état d'équilibre final (non intéressant puisque la saponification était complète), mais la vitesse de saponification à des pH divers et à des températures différentes.

(A suivre.)

JEAN RÉGNIER.

ROBERT DAVID.

Sur une réaction de coloration de certaines phénylamines.

[Suite et fin (1).]

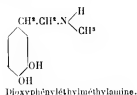
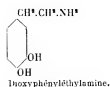
2. — PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION DE DEUX OXYHYDILES PHÉNOLIQUES.

A. — Phénylamines diphénoliques de formule générale :



1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, avril 1934, 41, p. 224.

Au contact du réactif de FRÜME, les deux phénylamine de ce groupe que nous avons eues à notre disposition, la dioxypényléthylamine et la dioxypényléthylméthylamine, toutes deux sous la forme de leur chlorhydrate, se comportent de la même façon.



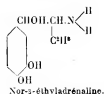
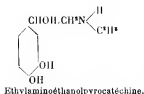
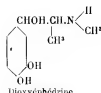
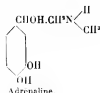
La substance émet immédiatement des trainées qui, d'abord d'un bleu intermédiaire entre le bleu et le bleu violet, passent presque aussitôt au bleu violet, puis très rapidement au violet, au rouge violet, enfin au rouge orangé rabattu de noir, la solution se colorant en rouge violet, alors que des trainées intermédiaires entre le bleu violet et le bleu continuent à se produire dans son sein et à y subir les modifications de couleur que nous venons de décrire. Deux minutes environ après le début, un anneau jaune vert s'est formé autour de la solution qui est alors d'un rouge orangé rabattu de noir; les trainées qui subsistent à ce moment sont épaisses et colorées en un rouge orangé très rabattu de noir, c'est-à-dire en une nuance plus foncée que la solution, de telle sorte qu'elles assombrissent celle-ci quand on les fait s'y résorber. La solution se fonce peu à peu, et, en sept minutes environ, elle est devenue d'un rouge orangé très rabattu de noir (brun roux très sombre), avec à sa périphérie un anneau intermédiaire entre le vert et le jaune vert. Vingt minutes environ après le début, la solution est passée au jaune orangé très rabattu de noir (brun roux foncé) et est toujours bordée d'un anneau jaune vert-vert. Elle est encore telle après une heure, mais, après deux heures, l'anneau se confond avec la solution qui est devenue tout entière d'un jaune vert rabattu de noir; il en est encore ainsi trois heures et même quatre heures après le début de la réaction.

B. — Phénylamine diphénoïques de formule générale :



Les six substances de ce groupe que nous avons étudiées sous forme

de chlorhydrate, à savoir : l'adrénaline, la noradrénaline, la dioxéphédrine, la dioxynoréphédrine, l'éthylaminoéthanolpyrocatechine, la nor- β -éthyladrénaline, donnent avec le réactif de FRÖHDE des colorations à peu près identiques.



Dès qu'elles sont au contact du réactif, les particules de la substance acquièrent une teinte très voisine du noir, et émettent d'épaisses traînées d'un jaune orangé très fortement rabattu de noir (vulgairement brun noir foncé), qui, par agitation, colorent le liquide en jaune orangé très rabattu de noir (brun sale). En quelques instants (moins d'une minute), on voit, au sein du liquide, et surtout sur les bords de celui-ci, les particules émettre des traînées intermédiaires entre le bleu violet et le bleu, traînées qui, en se rapprochant du centre, s'évanouissent peu à peu en se résorbant dans le réactif. Après dix minutes, les particules étant toutes dissoutes, il s'est formé, à la périphérie, un anneau jaune vert-vert, et la solution est devenue d'une coloration brune, difficilement définissable qui, avec l'adrénaline, la noradrénaline et l'éthylaminoéthanolpyrocatechine tend au brun vert (jaune vert rabattu de noir), mais qui, avec la dioxéphédrine, la dioxynoréphédrine et la nor-éthyladrénaline, tend au brun roux (jaune orangé très rabattu de noir).

C. — *Phénylamines diphenoliques de formule générale :*



L'aminooacétopyrocatechine, la méthylaminooacétopyrocatechine et l'éthylaminooacétopyrocatechine, que nous avons pu étudier sous forme

de chlorhydrate, offrent, toutes trois, en présence du réactif de FRÖDHE, les mêmes colorations.



Aminoacétopyrocatechine.



Méthylaminoacétopyrocatechine.



Éthylaminoacétopyrocatechine.

Dès qu'elles sont en contact avec le réactif, ces substances émettent des trainées dont la couleur est intermédiaire entre le bleu un peu rabattu de noir et le bleu vert un peu rabattu de noir, mais ces trainées passent presque immédiatement au bleu vert un peu rabattu de noir, puis très rapidement au vert un peu rabattu de noir; elles vivent ensuite assez rapidement au jaune vert un peu rabattu de noir, au jaune un peu rabattu de noir (jaune brunâtre), à une nuance intermédiaire entre le jaune un peu rabattu de noir et le jaune orangé un peu rabattu de noir (jaune brun). Finalement (environ quinze minutes après le début), la solution est devenue d'un jaune orangé un peu rabattu de noir (roux), avec, à sa périphérie, un anneau jaune vert rabattu de noir. Cet anneau augmente peu à peu de largeur et, deux heures environ après le début, il a envahi toute la solution qui est alors tout entière d'un jaune vert rabattu de noir qui reste tel pendant très longtemps.

III. — PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION D'UN, DEUX OU TROIS GROUPEMENTS MÉTHOXYLES

1. PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION D'UN MÉTHOXYLE.

1° *Ortho-méthoxyphényléthylamine* (chlorhydrate) :



La solution se colore immédiatement en bleu vert rabattu de noir (vulgairement vert foncé sale), qui, en une à deux minutes, passe à un beau vert un peu rabattu de noir, cependant qu'en deux minutes environ apparaît à la périphérie un anneau d'une nuance intermédiaire entre le jaune et le jaune vert. Cette coloration verte du réactif persiste longtemps, mais, une heure environ après le début, il se forme, à la périphérie, un anneau bleu vert un peu rabattu de noir qui s'élargit peu à peu et envahit toute la solution, de telle sorte qu'en une heure et

demie-deux heures environ, celle-ci est devenue d'une teinte homogène intermédiaire entre le bleu vert un peu rabattu de noir et le vert un peu rabattu de noir. Après trois heures environ, la solution est d'un bleu vert un peu rabattu de noir, et elle est encore telle après six heures. Après vingt heures, elle a acquis une nuance indéfinissable : vert très lavé et très rabattu de noir (gris verdâtre).

2° *Méta-méthoxyphényléthylamine* (chlorhydrate) :



Le réactif devient immédiatement bleu vert lavé (vulgo beau vert pâle). Après cinq minutes environ, apparaît à sa périphérie un anneau d'une nuance intermédiaire entre le jaune vert et le vert. Après vingt minutes, l'anneau jaune-jaune vert s'est élargi, cependant que la solution, encore d'un bleu vert lavé dans sa région centrale, s'est décolorée presque totalement au voisinage de l'anneau. Après trente minutes environ, l'anneau périphérique s'est dédoublé en un anneau externe jaune vert-vert et un anneau interne bleu lavé. Après une heure, la solution présente une région centrale verte, entourée d'un large anneau bleu qui est à son tour bordé périphériquement par une large bande annulaire bleu vert. Au bout d'une heure et demie, on n'a plus qu'une très petite plage circulaire centrale verte, entourée d'une très large zone périphérique, dont la coloration est intermédiaire entre le bleu vert rabattu de noir et le vert rabattu de noir. Après deux heures, la solution s'est homogénéisée et est devenue tout entière d'un bleu vert rabattu de noir; elle est encore telle après sept heures.

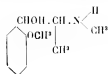
3° *Para-méthoxyphényléthylamine* (chlorhydrate) :



La solution acquiert immédiatement une coloration bleu vert lavé (vulgairement beau vert pâle), puis, en une à deux minutes, un anneau intermédiaire entre le jaune vert et le vert apparaît à sa périphérie. En cinq minutes environ, le réactif se colore peu à peu en une teinte difficilement définissable qu'on peut tenir pour du rouge violet lavé, cependant que l'anneau vert-jaune vert s'élargit un peu. Après quinze minutes, la région centrale de la solution, qui est d'un rouge violet lavé mal définissable, est entourée d'une zone annulaire décolorée et bordée à sa

périphérie par l'anneau jaune vert-vert, qui, déjà large à ce moment, s'élargit encore progressivement. Peu à peu, cet anneau se double à l'intérieur d'un anneau bleu lavé qu'on distingue assez mal, de telle sorte qu'après trente minutes environ, le centre du réactif, qui est d'un rouge violet mal défini, est bordé par un anneau bleu lavé difficile à voir, lequel est entouré à sa périphérie d'un large anneau vert-jaune vert. Après une heure et demie environ, on constate, de dehors en dedans, d'abord un anneau vert un peu rabattu de noir, puis une zone annulaire verte, un peu rabattue de noir, mais où persistent des trainées d'un bleu lavé, enfin, un centre jaune vert un peu rabattu de noir. Au bout de deux heures, la solution est devenue tout entière d'une nuance intermédiaire entre le vert rabattu de noir et le bleu vert rabattu de noir (plus près du vert que du bleu vert). Après quatre heures, cette solution a acquis une coloration vert rabattu de noir qu'elle conserve encore après sept heures.

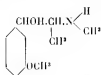
4° *Ortho-méthoxy-noréphédrine* (chlorhydrate) :



La substance se dissout en émettant d'épaisses trainées vertes qui passent presque aussitôt au jaune vert et virent ensuite, en une minute environ, d'abord au jaune orangé rabattu de noir (brun), puis au rouge lavé rabattu de noir. Comme les particules introduites dans le réactif ne se dissolvent pas simultanément, des trainées de chacune des nuances indiquées ci-dessus coexistent au sein de la solution. Après cinq minutes environ, le réactif a acquis une nuance difficilement définissable qu'on peut considérer comme un rouge lavé et rabattu de noir (rose brunâtre sale), cependant qu'un anneau vert s'est formé à sa périphérie. Au bout de quinze minutes environ, l'anneau vert s'est doublé intérieurement d'un anneau bleu, cependant que la solution est devenue d'un rouge violet lavé et rabattu de noir qui, après vingt minutes, passe au violet lavé rabattu de noir. Après trente minutes, la zone centrale prépondérante qui est colorée en violet un peu lavé et rabattu de noir est entourée d'une zone annulaire d'un bleu très peu net qui est elle-même bordée à sa périphérie par un large anneau d'une nuance intermédiaire entre le vert et le bleu vert. Après une heure et demie environ, la solution est tout entière d'un bleu vert rabattu de noir, mais, par transparence, on voit encore en son centre un peu de violet. Enfin, après deux heures, la teinte violette qu'on apercevait par transparence au centre de la solution s'est totalement résorbée, de telle sorte que le réactif est alors com-

plètement bleu vert un peu rabattu de noir; il l'est encore après quatre heures.

5° *Para-méthoxy-noréphédrine* (chlorhydrate) :



La substance émet, en se dissolvant, des trainées très peu épaisses d'un bleu vert lavé (bleu vert pâle) qui passe bientôt à un bleu vert lavé et rabattu de noir difficilement définissable. Après cinq minutes environ un anneau vert apparaît à la périphérie du réactif; celui-ci est devenu d'une couleur difficilement définissable qu'on peut considérer comme du jaune orangé très lavé et un peu rabattu de noir (brun pâle), mais il est encore parcouru par des trainées plus foncées que le réactif et comme lui de nuance très difficilement définissable (grisâtre). Après deux minutes environ, l'anneau vert périphérique se double à l'intérieur d'un anneau plus large d'un bleu lavé qui s'élargit peu à peu. Après vingt minutes, on se trouve en présence d'un anneau périphérique vert, puis, à l'intérieur de celui-ci, d'une large bande annulaire d'un bleu lavé et rabattu de noir (bleu sale), enfin au centre d'une zone de couleur indéfinissable qu'on peut considérer comme un bleu très lavé et très rabattu de noir (gris sale). Au bout de trente minutes environ, on n'a plus qu'une zone centrale prépondérante d'un bleu lavé et un peu rabattu de noir entourée d'un large anneau vert périphérique. Après deux heures, cet anneau est devenu bleu vert, cependant que la zone qu'il entoure, toujours d'un bleu un peu rabattu de noir, laisse apercevoir en son centre, mais par transparence seulement, une petite plage circulaire bleu vert. Après deux heures et demie, la petite plage centrale s'est étendue jusqu'à l'extrême périphérie de la solution qui est ainsi devenue tout entière d'un bleu vert un peu rabattu de noir, coloration qu'elle conserve encore après sept heures.

2. PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION DE DEUX MÉTHOXYLES.

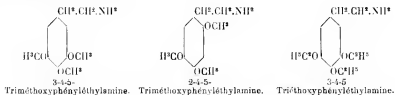
Diméthoxyphényléthylamine (chlorhydrate) :



La substance se dissout en émettant des trainées vertes qui, en une minute environ, passent au bleu vert, puis, à une nuance intermédiaire entre le bleu vert et le bleu, quoique plus proche de celui-ci que de celui-là (vulgairement : beau bleu), cependant qu'en une minute et demie environ des trainées d'un rouge lavé (vulgo : rose) apparaissent au sein du liquide où elles coexistent avec les trainées bleu-bleu vert et qu'un anneau jaune se forme à la périphérie du réactif. Peu à peu, les trainées rouge lavé se rassemblent au centre de la solution et refoulent à la périphérie les trainées bleu-bleu vert, de telle sorte qu'après deux minutes environ le réactif est devenu d'un rouge lavé un peu rabattu de noir (rose sale), avec, à sa périphérie, un anneau jaune-jaune vert. Le réactif, après être passé à un rouge violet un peu rabattu de noir mal définissable, puis à une nuance intermédiaire entre le rouge et le rouge orangé, vire lentement au rouge orangé un peu rabattu de noir et reste tel pendant assez longtemps, cependant que persiste l'anneau périphérique jaune-jaune vert. Mais, une heure environ après le début de la réaction, cet anneau se résorbe dans le réactif qui devient tout entier d'un orangé très rabattu de noir, puis d'un orangé rabattu de noir, et, enfin, d'un jaune vert rabattu de noir. Il reste tel pendant plusieurs heures, puis au bout de six heures environ il passe au jaune un peu rabattu de noir et conserve cette coloration pendant longtemps.

3. PHÉNYLAMINES AVEC SUBSTITUTION DE TROIS MÉTHOXYLES OU ÉTHOXYLES.

1^{re}, 2^o et 3^o 3-4-5-*triméthoxyphényléthylamine* (sulfate), 2-4-5-*triméthoxyphényléthylamine* (sulfate) et 3-4-5-*triéthoxyphényléthylamine* (chlorhydrate) :



Le réactif se colore immédiatement en jaune (ou en jaune vert si on emploie les sulfates) qui fonce très rapidement, c'est-à-dire passe, en une minute environ, à une nuance intermédiaire entre le jaune rabattu de noir et le jaune orangé un peu rabattu de noir. Puis la solution s'assombrit progressivement, cependant que, cinq minutes environ après le début, un anneau jaune vert se forme à sa périphérie. En vingt minutes environ, le réactif est devenu, avec la 3-4-5-triméthoxyphényléthylamine d'un jaune orangé rabattu de noir, avec la 2-4-5-triméthoxyphényléthylamine et la 3-4-5-triéthoxyphényléthylamine d'un

orangé rabattu de noir (brun roux). Si on les compare à ce moment, ces deux colorations se montrent très distinctes. Au bout de quarante minutes, la solution est encore colorée en orangé rabattu de noir avec la 3-4-5-triéthoxyphényléthylamine et la 2-4-5-triméthoxyphényléthylamine, mais avec la 3-4-5-triméthoxyphényléthylamine, elle est devenue d'un jaune orangé rabattu de noir; toutefois, avec celui-ci et ceux-là, elle est toujours bordée, à sa périphérie, d'un large anneau intermédiaire entre le vert et le jaune vert. Après deux heures et demie environ, le réactif, avec la 3-4-5-triéthoxyphényléthylamine et la 2-4-5-triméthoxyphényléthylamine, est passé, par suite de l'élargissement progressif de l'anneau périphérique, au jaune vert rabattu de noir, tandis qu'avec la 3-4-5-triméthoxyphényléthylamine il est devenu, par suite de la résorption de cet anneau, d'une nuance homogène qui est intermédiaire entre l'orangé et le jaune orangé rabattu de noir. Il est encore tel après quatre heures tant avec ceux-là qu'avec celui-ci.

4° 2-3-4-triméthoxyphényléthylamine (chlorhydrate) :



La substance émet immédiatement de larges trainées orangées qui passent presque aussitôt à une nuance intermédiaire entre le rouge orangé lavé et le rouge lavé et colorent en cette nuance tout le réactif. Après une minute environ, d'épaisses trainées d'un bleu violet un peu rabattu de noir apparaissent au sein du liquide et se développent progressivement de telle sorte que cinq minutes environ après le début tout le réactif est devenu d'un bleu violet magnifique (vulgairement beau violet). Bientôt, un mince anneau intermédiaire entre le jaune et le jaune vert se forme à la périphérie du réactif; ce dernier passe, après dix minutes environ, au rouge violet, puis, après quinze minutes, au rouge un peu rabattu de noir : il reste ensuite à peu près identique pendant assez longtemps, mais cependant il évolue lentement vers le rouge orangé, de telle sorte qu'après quarante-cinq minutes environ il est devenu d'un rouge orangé un peu rabattu de noir. Puis, après une heure environ, il passe à l'orangé un peu rabattu de noir, après une heure trente approximativement au jaune orangé rabattu de noir, après deux heures environ au jaune rabattu de noir, enfin, au bout d'à peu près deux heures et demie au jaune vert rabattu de noir, couleur qu'il conserve encore après cinq heures.

RAYMOND-HAMET.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

LOUIS-ALBERT GASCARD

(1861-1934)

LOUIS-ALBERT GASCARD naquit à Rouen le 26 août 1861.

Fils de JULES ALBERT GASCARD, pharmacien et philanthrope, neveu de HENRY GASCARD, réputé pharmacien d'Évreux, tous deux fabricants d'une eau célèbre, la vocation scientifique ne tarde pas à naître chez le jeune ami d'enfance de NICOLLE, le bactériologue, et de LELIEUVRE, mathématicien, avec lesquels il se dispute les premières places au Lycée CORNEILLE de sa ville natale.

Du 8 septembre 1877 au 20 septembre 1880, le voici stagiaire chez GASCARD et HALLEY, rue du Bac, à Rouen, dans la pharmacie actuellement tenue par DAMOY, son meilleur élève. Il passe l'examen de validation de stage le 6 novembre 1882 seulement, et il acquiert à Paris le grade de licencié ès sciences physiques.

Excellent élève de l'École supérieure de pharmacie de Paris, il obtient en 1883 le 2^e prix de première année et en 1885 le 1^{er} prix BEIGNET. Cette année 1885, il est reçu interne des hôpitaux avec le numéro 11, en même temps que son ami HENRY COUSIN, classé premier.

Ces succès valent au jeune lauréat d'être choisi par le professeur JUNGFLEISCH comme préparateur de son cours de Chimie organique. Les examens probatoires à peine terminés brillamment (5 juillet 1888, il publie, sur la cire de gomme-laque, les résultats d'un travail entrepris sous la direction de son maître, travail qui constitue pour lui une source de joies certainement pures et profondes puisqu'il va se consacrer toute sa vie à l'étude des cérides.

GASCARD aurait pu rester à Paris et poursuivre là, grâce au personnel et au matériel qui l'eussent aidé, une carrière brillante dans la recherche et l'enseignement. Mais il était modeste avant tout et l'amour de sa province fut certainement plus fort que l'ambition.

Le 15 juillet 1891, il est nommé pharmacien des Hospices civils de Rouen. Simultanément, il exerce les fonctions de professeur de Chimie et Toxicologie à l'École de Médecine et de Pharmacie de cette ville.

Lentement, patiemment, il continue ses travaux sur la cire de gomme-laque. Juillet 1893 lui voit décerner le diplôme de pharmacien supérieur.

Son activité scientifique se manifeste non seulement dans l'étude des

composés définis qu'il isole un à un de la cire d'abeilles et d'autres cires, ou dans l'accomplissement de la tâche hospitalière qu'il exerce avec



LOUIS-ALBERT GASCARD *

(1861-1934).

amour, en pharmacien « de naissance », mais encore dans le domaine de la physique.

Il a la bonne fortune de rencontrer ABEL BUGUET, fondateur du *Journal*

* Cliché obligeamment prêté par l'imprimerie Wolff, de Rouen.

de *Physique élémentaire*, à l'époque où l'étude des rayons X ou rayons de ROENTGEN est à peine ébauchée. Un certain nombre de publications résultent de cette collaboration intelligente entre le physicien et le pharmacien et valent à celui-ci, en octobre 1899, la direction du laboratoire de radiologie qui vient d'être créé à l'Hospice général de Rouen.

Son activité dans le monde pharmaceutique n'est pas moindre.

Inspecteur des Pharmacies, il exerce cette fonction pleine d'embûches avec bienveillance, avec bonté même, car à l'image de son père, son premier maître, il n'enseigne pas seulement aux autres les sciences, mais encore ses propres vertus : la droiture et l'honnêteté professionnelle. Il fait preuve de ces mêmes qualités à l'occasion de diverses expertises délicates demandées par les tribunaux de la région, ou bien encore dans les réunions syndicales auxquelles il est parfois convié. Rappelons ici qu'il y a quelque trente ans il eut à présenter, au sujet de la réforme des études pharmaceutiques, un projet envisageant une année préparatoire à l'école, deux années de stage et trois années de scolarité.

En 1917, il est nommé au grade de Chevalier de la Légion d'Honneur en récompense des services qu'il a rendus, durant la guerre, comme pharmacien-major de 1^{re} classe et de l'activité qu'il a déployée dans le fonctionnement du laboratoire de radiographie du secteur de Rouen, aussi bien que dans la création de l'organisation des cours spéciaux destinés à fournir aux jeunes médecins et pharmaciens, appelés vers les hôpitaux du front, les éléments de la science radiologique.

En 1919, il demande un congé renouvelable et s'occupe de la Section de Chimie industrielle à l'École des Sciences et des Lettres de Rouen, en remplacement de RENARD. Il y termine en 1920 les travaux sur les termes élevés de la série grasse saturée qui font l'objet de sa Thèse de Doctorat ès sciences physiques. C'est là aussi que, de concert avec LENOUVEL, directeur de l'École, il mit sur pied, ces dernières années, une préparation complète à la licence ès sciences physiques n'obligeant plus les étudiants de la région à de fréquents déplacements au siège de leur Faculté.

L'œuvre scientifique de GASCARD sera analysée plus loin. Elle fut consacrée par son élection comme membre correspondant de la Société de Pharmacie de Paris (1894) et de l'Académie de Médecine (1927). Il était membre à vie de la Société chimique de France (1894) et, par suite de ses fonctions publiques, membre très écouté du Conseil d'Hygiène de la Seine-Inférieure. La Société des Amis des Sciences naturelles de Rouen l'avait accueilli en 1891. L'Académie des Sciences, Belles-Lettres et Arts de cette même ville lui offrit le fauteuil présidentiel qu'avaient occupé avant lui les apothicaires-chimistes LEDANOIS et DELAISEMENT, les pharmaciens DESCHROIZILLES, MÉZAIZE, ROBERT et MALEBRANCHE. Il était également décoré du Mérite agricole.

En 1914, il est vice-président de la Section des Sciences pharmacolo-

giques au congrès tenu au Havre par l'Association française pour l'avancement des Sciences; en 1929, il en préside la section de Chimie en même temps qu'il y communique, avec LENOUEL, un mémoire sur l'« Étude de la conductibilité des électrolytes ».

Le 1^{er} juillet 1931, pour la dernière fois, de sa voix élégante et claire, et dans un amphithéâtre cette fois-ci trop petit, il fait son cours de toxicologie, cours illustré, comme s'il s'agissait d'une leçon particulière, d'exemples vécus par lui-même et de confidences d'auteur imprégnées de « prudence et de sagesse », les deux vertus de sa race.

Le 17 mai 1934, LOUIS-ALBERT GASCARD décédait prématurément des suites d'un accident de la rue survenu quelques mois auparavant. Ses obsèques, comme sa vie, furent toutes simples mais nombreux furent ceux, pharmaciens, chimistes, industriels, qui lui étaient redevables de leur situation et vinrent lui témoigner leur reconnaissance.

L'œuvre scientifique de GASCARD s'est manifestée dans trois domaines différents : radiographie, chimie analytique, chimie organique.

En radiographie, avec BUGUET, il montre la différenciation possible des diamants et des pierres précieuses artificielles d'avec les diamants et pierres naturelles, fondée sur la transparence de ces derniers aux rayons X. La méthode est applicable à l'examen des bijoux montés. Il transpose ces recherches dans l'ordre pharmaceutique et donne une méthode d'analyse des calculs de l'organisme permettant, avant l'analyse chimique, la localisation du noyau initial de ces concrétions et parfois même l'indication de leur composition. Quelques artères calcifiées sont examinées par cette méthode. Il est seulement regrettable que les périodiques où ces travaux sont relatés n'aient pas reproduit les photographies correspondantes. Sa plus importante collaboration dans la technique de la radiographie concerne la détermination de la profondeur où siège un corps étranger dans les tissus et la localisation précise des projectiles; ses méthodes furent appliquées fréquemment pendant la guerre, bien souvent sans indication de leur origine.

En chimie analytique, les sujets de recherches lui sont fournis tantôt à l'occasion de ses fonctions de pharmacien d'hôpital, tantôt à propos d'expertises judiciaires. Il donne par exemple l'analyse d'une urine à albumine thermosoluble de BENGE-JONES, plusieurs analyses chimiques de calculs assez rares par leur localisation ou leur composition, des travaux sur les laits bichromatés et l'influence prépondérante de la lumière dans ces conditions.

Avec GEORGES, il indique un procédé de dosage colorimétrique de la morphine extraite du cadavre, permettant de préciser si la quantité d'alcaloïde ingérée lors d'un empoisonnement a été suffisante pour entraîner la mort. Ce procédé repose sur l'action de l'acide iodique en présence d'ammoniaque.

Les recherches sur la localisation de l'arsenic par BLAREZ et DENIGES (1905), puis BLAREZ et BARTHE (1909) avaient signalé l'estomac, le foie et les reins comme organes de fixation élective de ce toxique. GASCARD non seulement confirme leurs conclusions, mais il montre en outre que, dans les cas d'intoxication lente, le cerveau devient centre important de fixation.

Il constate également la grande dissémination du mercure dans l'organisme après une mort survenue le vingt-cinquième jour d'une intoxication par le sublimé, puis un cas curieux d'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Mais son nom restera surtout attaché à l'étude de la cire de gomme-laque, de la cire d'abeilles et des termes élevés de la série grasse saturée.

Il établit d'abord la composition de la cire de gomme-laque des Indes (50 % d'alcool myricique libre, un peu d'alcool cérylique, et divers esters de ces alcools). Il prépare douze esters nouveaux de l'alcool myricique obtenu pur. Il signale, dans cette cire et dans la cire gomme-laque de Madagascar, l'existence d'un acide azoté, jetant un jour nouveau sur le travail physiologique de l'insecte auquel TARGIONI TOZZETI, en hommage à l'auteur de ces recherches, a donné le nom de *Gascardia madagascariensis*.

Chemin faisant, il signale une méthode de détermination des poids moléculaires des alcools et des phénols à l'aide de l'anhydride benzoïque, plus simple et plus rapide que la méthode générale de l'indice de saponification.

Il prépare trois carbures saturés normaux : le triacontane $C^{30}H^{62}$ (F. : 63°2 — 65°5), le tétratriacontane $C^{34}H^{70}$ (F. : 73°2), l'hexatriacontane $C^{38}H^{78}$ (F. : 76°) ainsi que l'alcool heptadécylique (F. : 54°) non signalé.

Il isole de la cire de *Tachardia Lacca* un alcool en C^{31} , le dotriacontanol ou laccérol ($C^{31}H^{64}O$, — F. : 88°) et l'acide en C^{31} , le dotriacontanoïque ou acide laccéroïque ($C^{31}H^{62}O^2$) dont l'ester ou laccéroate de laccéryle $C^{31}H^{62}O^3$ — $C^{31}H^{62}$ fond à 94°.

En 1920, il publie une note sur l'alcool cérylique et l'acide cérotique de la cire de Chine. Il confirme la formule donnée par BRODIE à l'alcool cérylique $C^{31}H^{64}O$ (F. : 80°) et à l'acide cérotique de la cire de Chine $C^{31}H^{62}O^2$ (F. : 82 — 82°5), ce dernier acide étant différent de celui de la cire d'abeilles ($C^{31}H^{62}O^2$ ou $C^{31}H^{64}O^2$, F. : 77°5).

Il montre encore que l'alcool myricique de la cire d'abeilles est $C^{31}H^{64}O$ et non pas $C^{30}H^{62}O$, formule adoptée jusqu'alors.

De ces travaux, qui firent l'objet de sa thèse de Doctorat, on peut retenir, en outre des conclusions scientifiques, les données pratiques suivantes :

1° La transformation en iodures ou en carbures permet d'établir les formules des alcools de cires alors que l'analyse organique et la cryoscopie sont insuffisantes ;

2° La séparation des principes immédiats constituant les produits

naturels tels que les cires ne réussit bien que par la méthode des cristallisations et filtrations à température fixe qu'il a imaginée.

3° La cristallisation en lamelles hexagonales, ou plus souvent losangiques à 60-120°, caractérise la pureté des termes élevés de la série grasse saturée.

Ces indications précises ont permis à GASCARD, avec la collaboration de DAMOY qui en fit l'objet d'une belle thèse de Doctorat en pharmacie, l'étude des acides, des alcools et des carbures de la cire d'abeilles, au cours de laquelle ils isolèrent 4 acides (néocérotique en C²⁶, cérotique C²⁷, montanique C²⁸, mélissique C²⁹), 4 alcools (néocérylique, cérylique, montanylique et myricique) et 4 carbures (pentacosane C²⁵H⁵², heptacosane C²⁷H⁵⁴, nonacosane C²⁹H⁵⁸, hentriacontane C³¹H⁶²) à nombre impair d'atomes de carbone, et se correspondant chacun à chacun.

GASCARD fut en somme l'un des rares pharmaciens français qui se soit occupé des cérides et nous savons, pour en avoir été témoin en qualité de dernier préparateur personnel de cet homme simple et bon, que la constitution des cires de céroplaste (*viscosa* et *novo*) et de la cire du Japon l'intéressait tout aussi passionnément à la fin de sa carrière que l'avait enthousiasmé au début la cire de gomme-laque des Indes et de Madagascar.

BIBLIOGRAPHIE

- Sur la cire de gomme-laque. *J. P. C.*, (5), 1888, **17**, p. 439 et 506.
 Analyse d'un calcul trouvé dans le médiastin supérieur. *J. P. C.*, (5), 1893, **27**, p. 256.
 Sur la cire de la gomme-laque. *J. P. C.*, (5), 1893, **27**, p. 365.
 Contribution à l'étude des gommes-lagues des Indes et de Madagascar. *Thèse Pharm. supér.*, Paris, 1893 (88 pages, plus 1 planche. La même édition, suivie d'une note de M. TARGIONI TOZZETTI sur les cochenilles à laque (125 pages, plus 1 planche). Société d'éditions scient., 4, rue Antoine-Dubois, Paris).
 Sur l'alcool myricique. *J. P. C.*, (5), 1893, **28**, p. 19.
 Action des rayons X sur le diamant (avec A. BUGUET). *C. R.*, 1896, **122**, p. 457; *J. P. C.*, (6), 1896, **3**, p. 311.
 Action des rayons X sur les pierres précieuses (avec A. BUGUET). *C. R.*, 1896, **122**, p. 726; *J. P. C.*, (6), 1896, **3**, p. 514.
 Détermination, à l'aide des rayons X, de la profondeur où siège un corps étranger dans les tissus (avec A. BUGUET). *C. R.*, 1896, **122**, p. 786.
 Application des rayons de RÖNTGEN à l'analyse des calculs (avec A. BUGUET). *La Presse Médicale*, 19 mai 1897.
 Analyse de calculs provenant d'un cas de colique intestinale lithiasique. *J. P. C.*, (6), 1900, **12**, p. 209.
 Analyse des concrétions sous-cutanées. *J. P. C.*, (6), 1900, **12**, p. 262.
 Analyse de calculs intestinaux dus à l'ingestion de manganèse. *J. P. C.*, 1900, (6), **12**, p. 263.
 Radiographie et analyse chimique d'artères calcifiées. *Bull. Acad. Méd.*, 1904, **51**, p. 448.
 Procédé colorimétrique de dosage de la morphine (avec GEORGES). *J. P. C.*, (6), 1906, **23**, p. 513.
 Détermination des poids moléculaires des alcools et des phénols à l'aide de l'anhydride benzoïque. *J. P. C.*, (6), 1906, **24**, p. 97.

- Sur une albumine thermo-soluble de BENCE-JONES (avec DEVALMONT). *J. P. C.*, (6), 1908, 27, p. 371.
- Sur un cas d'intoxication par le sublimé (avec BANCE). *J. P. C.*, (6), 1908, 28, p. 5.
- Action de la lumière sur le lait additionné de bichromate de potasse. *C. R.*, 1909, 148, p. 580.
- Sur trois carbures saturés normaux : triacontane, tétratriacontane, hexatriacontane. *C. R.*, 1911, 153, p. 1484.
- Deux cas d'empoisonnement (aigu et subaigu) par l'anhydride arsénieux. *J. P. C.*, (7), 1913, 7, p. 329.
- Analyse des laits altérés. *Ann. des falsif.*, 1913, p. 325.
- Sur la présence d'un alcool et d'un acide tous deux en C²² dans la cire de *Tachardia Lacca*. *C. R.*, 1914, 159, p. 258.
- Sur la localisation des projectiles par la radiographie (avec BEIGNOT-DEVALMONT). *C. R.*, 1915, 161, p. 429.
- Procédés pratiques de stérilisation par les hypochlorites ou la teinture d'iode (avec A. M. LAROCHE). *La Presse Médicale*, 1915, p. 290.
- Recherches sur les termes élevés de la série grasse saturée. *Thèse Doct. Sciences phys.*, Paris, 1920, *Ann. Chim.*, (9), 1920, 15, p. 332-339.
- Sur un cas curieux d'empoisonnement par l'oxyde de carbone. *J. P. C.*, (7), 1920, 22, p. 418.
- Sur l'alcool cérylique et l'acide cérotique de la cire de Chine. *C. R.*, 1920, 170, p. 1326.
- Sur les acides de la cire d'abeilles (avec DAVOY). *C. R.*, 1923, 177, p. 1222.
- Sur les alcools et les acides de la cire d'abeilles (avec DAVOY). *C. R.*, 1923, 177, p. 1442; *B. S. C.*, (4), 1924, 35, p. 23; *J. P. C.*, (7), 1924, 29, p. 148.
- L'accouplement chez la guêpe germanique (*Vespa germanica*). *Bull. des Anis des Sciences naturelles de Rouen*, 1925, 61, p. 194.
- Sur la β -oxydation. *J. P. C.*, (8), 1927, 5, p. 325 et *Bull. Acad. Méd.*, (3), 1927, 97, p. 220.
- Etude de la conductibilité des électrolytes (avec LENOVEL). *C. R. de la 53^e session pour l'Avancement des Sciences*, Le Havre, 1929, p. 267.
- In *Guide pratique des Sciences médicales de LETELLE*. Article « Toxicologie chimique », 1911.

R. DOLIQUE.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

MIGNON (Dr). **Pour et contre le transformisme (Darwin-Vialleton)**, 4 vol., broché de 520 pages, prix : 50 francs, MASSON et C^{ie}, éditeur, Paris, 1934. — Le gros ouvrage que vient de publier le Dr MIGNON n'est pas un résumé de l'immense littérature sur le transformisme, mais bien l'exposé critique de livres qu'on peut tenir, provisoirement, comme deux sommets, positif et négatif, de la sinusoïde qui figure assez bien les fluctuations de la doctrine. Depuis une quinzaine d'années surtout, on a beaucoup parlé, en effet, de « crise », de « conflit », d'« illusion » transformiste, et l'on ne sait trop lequel on doit inscrire au point zéro de la courbe négative, soit le remarquable livre de CUENOT sur « la Genèse des espèces animales », soit celui de

VIALLETON sur l' « Origine des êtres vivants », ou celui de ROSA sur l' « Ologénèse », pour ne citer qu'une trinité impressionnante. Le Dr MIGNON ne fait guère état que du second, qu'il oppose (dans la mesure où ils sont opposables, comme il le remarque fort bien) à l'ouvrage célèbre de CH. DARWIN dont la première édition anglaise est de 1859.

Nous sommes donc invités à relire avec lui, sous forme de copieux extraits et d'une analyse minutieuse, le livre qui fut, à son époque, un incroyable « catalyseur », et qui, par son évidente bonne foi et la masse des faits cités, garderait une force de persuasion très grande si on le lisait encore. Mais il en est de lui comme de tant d'autres livres célèbres :

Sacrés ils sont, car personne n'y touche...

leur contenu ayant cristallisé sous forme de quelques idées reçues, et ayant été utilisé pour des fins politico-religieuses. Il y a, de par le monde, une incroyable quantité de Ht. PP. inavoués ou qui s'ignorent, mais qui appliquent les trésors de leur dialectique, scrupuleuse ou non, à l'unique but de la conquête ou de la possession du pouvoir, tout comme les vrais ordres séculiers, justifiant ainsi la définition bien connue, à savoir que l'homme est un Mammifère religieux. Il faut toujours remarquer que les doctrines évolutionnistes n'auraient jamais réussi à passionner les foules, quant aux avatars possibles de groupes animaux à peine soupçonnés, et que le seul point incandescent du mélange, celui qui a déterminé l'explosion de tout le reste, est la question de l'origine de l'homme. C'est dans ce sens que l'ouvrage de DARWIN, si mesuré et si sage, se vit immédiatement utiliser, et suscita les affirmations claironnantes d'HECKEL, sur la place de l'Homme dans la nature, et surtout de HECKEL, celui que nous avons appelé quelque part (*) le « derviche tourneur » du transformisme. Avec ce dernier et sa doctrine moniste, on peut dire que M. HOMAIS et sa Demoiselle se trouvèrent en possession de la cosmogonie que comportait leur état d'âme, éperdument démocratique et laïque. CH. DARWIN aurait pu dire avec raison qu'il n'avait pas voulu cela...

Était-il bien nécessaire de consacrer tant de pages à l'analyse de son livre? Les objections à la doctrine de la sélection naturelle sont depuis longtemps connues, et l'on peut même se demander comment DARWIN a pu bâtir sur des bases aussi fragiles. Il a apporté dans la question la mentalité d'un riche amateur anglais, rompu aux pratiques des éleveurs et des horticulteurs, enrichi par de vastes lectures, et plus encore par le mémorable voyage du *Beagle*. Mais il y apporte aussi une tendance certaine au préchi-précha, imperméable à tout ridicule, le fair-play et l'impaviderité d'un sportif à mâchoire serrée, l'amour profond des choses vivantes, manières d'être spécifiquement anglaises. Le Dr MIGNON remarque fort justement que DARWIN ne prononça pas le mot de transformisme, et que sa doctrine devrait s'appeler celle de la descendance modifiée. C'est le point de vue étroit d'un éleveur, frappé par la plasticité des espèces domestiques, et qui a cru pouvoir extrapoler, très prudemment et timidement, pour une explication des espèces sauvages; mais DARWIN reste muet, ou à peu près, sur la genèse des grandes coupures du règne animal, et il ne dresse pas, comme HECKEL, un arbre généalogique aussi péremptoire qu'inconsistant.

Par ailleurs, DARWIN exprime ses regrets de n'avoir pas tenu plus grand compte des idées de LAMARCK sur l'interaction organisme-milieu et il admet, comme allant de soi, l'hérédité des caractères acquis, cet autre pôle du

1. Sur le transformisme. *Biol. Méd.*, p. 33-69, 101-128, février-mars 1934.

lamarkisme. La Philosophie zoologique de l'illustre picard, autre Bible peu fréquentée, est l'ouvrage d'un physicien, mais aussi, hélas, d'un métaphysicien au style diffus et gauche, et qui, si l'on veut continuer à parler d'une Église transformiste, avec ses variations et ses sectes, constitue ce qu'on pourrait appeler la « révélation », faite de postulats intuitifs. Le livre du Dr MIGNON s'étend assez peu sur le lamarkisme, sorte de doctrine discontinue, faite des points de vue qu'elle oppose à la doctrine adverse. Il juge cependant fort bien les conceptions des lamarckiens de pure observance, pour lesquels tout tient dans la formule stricte organisme-milieu, mais qui s'abstiennent (et pour cause) de nous dire si les deux termes du produit sont égaux ou non. Au fond, les doctrines mutationnistes s'y laisseraient rattacher, à condition d'admettre que le second terme est égal à zéro, ou presque, et qu'après tout, il y a évolution parce qu'il y a évolution. C'est un point de vue qui, sous forme d'un humour désabusé, n'est pas loin de traduire la pensée de beaucoup de naturalistes. Car le mutationnisme se défend expressément de vouloir construire un édifice trop vaste, il affecte de s'en tenir aux faits, et, s'il cède volontiers à la tentation délicate de construire éperdument des théories factorielles, encore redescend-il toujours parmi les fermes, les jardins et les insectariums, il y retrouve ses orges, ses poules, ses souris panachées, ses drosophiles enfin, suprême recours dont l'analyse chromosomique justifie toutes les audaces, *puisque'elle permet de prévoir*. Mais les facteurs chromosomiques (DARWIN disait des gemmules), du fait même de leur application à des problèmes étroits, du fait aussi de la complication algébrique du langage qu'elles supposent, ne permettent pas de s'élever au delà de l'espèce et du genre, et, puisque les mutations, héréditaires d'emblée, se moquent des conditions de milieu, le monde assez fermé des généticiens côtoie le transformisme sans le voir, il est pour lui comme s'il n'était pas, ayant assez à faire à pousser ses pions factoriels sur l'échiquier du jeu. Quand la reine est prise, c'est-à-dire le germe weissmanien, il y a mutation. Mais cette boutade n'empêchera pas de lire le Dr MIGNON, qui explique fort bien les questions ardues relatives aux gènes, aux géno- et phénotypes, à l'arithmétique mendélienne et à l'hérédité croisée.

Reste l'ouvrage de VIALLETON. Il est l'objet d'une analyse particulièrement minutieuse, tenant sensiblement la moitié du livre, et l'on pourrait penser que l'auteur penche de ce côté, s'il ne déclarait expressément ne pas conclure, et attendre que l'expérimentation crée la vie, ce qui risque d'être long. VIALLETON a choisi d'avance, ou, si l'on préfère, son choix lui a été imposé par un ensemble de mêmes causes et de goûts personnels, qui ne sont à coup sûr ni démocratiques, ni laïques. C'est un philosophe pessimiste, que nous soupçonnons d'avoir eu un solide mépris pour les hommes de son temps, et qui s'est réfugié comme dans un havre parmi les naturalistes de l'époque cuviérienne. Il a excellé dans l'anatomie comparée et l'embryologie, et a possédé parfaitement la paléontologie des vertébrés, de sorte qu'avec lui la discussion change tout à fait de face et d'objet. Il ne s'agit plus d'espèces, de leurs somations ou de leurs mutations, il s'agit de l'ossature même du monde animal, sous forme de ses types d'organisation immuables, d'apparition subite, dont chacun trace, à travers les millénaires, sa courbe d'ascension, son « plateau » et souvent son déclin. Il faut avouer que sur ce terrain les arguments se pressent, laissant les théories transformistes fort mal en point et mettant en lumière crue, — jusqu'au ridicule, — leur insuffisance à expliquer un monde cohérent. Beaucoup de ces arguments sont empruntés par VIALLETON à d'autres naturalistes, par exemple celui-ci, signalé par FOUBIN, que les cadres des classifications n'ont pas eu besoin

d'être changés depuis un siècle, malgré un nombre d'espèces centuplé au moins. Ou cet autre, développé par PÉPÉRET, qu'il est impossible de construire un arbre généalogique à tronc unique, mais bien des buissons touffus à branches indépendantes. Les mers anciennes n'étaient pas « peuplées de schémas » mais d'animaux fort parfaits, parmi lesquels il y a eu diversification bien plus qu'évolution. La sériation continue des êtres a pu être fondée sur l'observation du monde actuel, c'est-à-dire, si le transformisme est vrai, sur des formes profondément évoluées, et cela devrait être impossible. Mais VIALLETON s'est attaqué, avec une prédilection particulière, à quelques problèmes tels que la répétition de la phylogénie par l'ontogénie, ou des membres et ceintures osseuses des vertébrés. Là, ses conclusions sont moins solides et ses arguments moins massifs. Il est fort impressionnant de constater l'existence d'arcs branchiaux dans la série entière des vertébrés, de voir comment un membre à cinq doigts a pu se plier à tant de flexions diverses et suffire à tous les usages, de constater la ressemblance initiale des embryons, poussée d'autant plus loin que leur âge est moins avancé, ou de retrouver, dans un appareil génital de mammifère, l'humble appareil néphridien d'un ver annelé. Illusions peut-être, dues à une science insuffisante, à quelque moindre effort, à quelque anthropomorphisme aussi, l'évolution étant essentiellement celle des sociétés humaines et n'étant pas applicable aux êtres organisés. Voire...

Il faut lire tout cela, et aussi la conclusion d'ordre métaphysique que VIALLETON en tire, dans l'ouvrage du Dr MIGNON. Le lecteur sera amplement récompensé de la peine qu'il aura prise, mais il doit être averti qu'il prendra possession d'un livre sévère, qui tient avant tout à exposer les pièces du procès, en lui laissant le soin de réfléchir s'il peut et de choisir s'il l'ose...

H. COUÏÈRE.

KOPACZEWSKI (W.). **Perméabilité cellulaire et problème du cancer.** 4 vol., 166 pages, Le François, éd., Paris, 1934. — Un ouvrage de KOPACZEWSKI est toujours une œuvre originale, susceptible de susciter l'intérêt, et ceci d'autant plus que l'esprit si personnel de l'auteur s'attaque d'emblée aux plus grands problèmes de la pathologie.

Depuis des années, KOPACZEWSKI s'est attaché à faire entrer le domaine de la multiplication cellulaire pathologique dans celui des faits physico-chimiques connus. Il expose lui-même, dans son introduction, l'enchaînement des idées qui l'ont guidé dans ses travaux successifs. Parti, en 1914, de l'étude du rôle de la tension superficielle dans l'éclosion du choc anaphylactique, puis ayant examiné successivement les variations de ce facteur dans la syphilis humorale et dans diverses néoplasies, il fut amené à entreprendre des recherches systématiques, en vue de « transposer le problème de néoformation sur le terrain physico-chimique ». Ceci l'entraîna vers une longue expérimentation, nécessitant la mise au point de techniques et d'appareils nouveaux, pour établir les conditions de pénétration des substances dans les gels et les diverses modifications physico-chimiques des tissus et des humeurs.

Ces recherches permirent à l'auteur d'observer un abaissement de la tension superficielle des humeurs, au cours des néoformations. Il constata, par ailleurs, que cet abaissement de la tension superficielle avait pour effet d'augmenter la pénétration des substances dans les interstices capillaires *in vivo* et *in vitro*. Il fut donc amené à penser que les néoformations pouvaient être dues à une augmentation de la perméabilité de la couche cellulaire périphérique. L'étude de la tension superficielle et de la conductibilité

électrique de la cellule cancéreuse a confirmé cette hyperperméabilité, laquelle s'accompagne de diverses modifications, telles que celles du rapport $\frac{K}{Ca}$, du taux des lipides, et de la charge électrique.

Ce travail représente autre chose qu'une compilation de faits déjà établis ou de données bibliographiques. C'est véritablement une œuvre originale et intéressante, tant par les faits signalés que par les hypothèses suggérées. Il est, en effet, fort possible que ce soit en faisant abstraction des données classiques que l'on arrive à progresser dans ce domaine.

Nous croyons ne pouvoir mieux faire, pour conseiller la lecture de cet ouvrage, que de citer ici ses principales têtes de chapitre : I. Phénomènes électrocapillaires et perméabilité cellulaire : Considérations physiques sur la perméabilité cellulaire. Etude expérimentale de la pénétration électrocapillaire *in vitro*. Etude expérimentale de la pénétration électrocapillaire *in vivo*. — II. Perméabilité et problème de néoformation. Considérations sur le rôle des phénomènes électrocapillaires dans la multiplication cellulaire normale et accélérée. Etude expérimentale du rôle des facteurs électrocapillaires dans le processus de néoformation. — III. Confrontations. Caractères des tissus néoplasiques. Caractères des liquides organiques au cours des néoplasies. — IV. Essai de synthèse. Esquisse d'une conception colloïdale de néoformation.

Chacun de ces chapitres est suivi d'une très importante bibliographie.

J. RÉGNIER.

BRUNET (RAYMOND). **Les moûts concentrés de raisins**. 1 vol., in-16, 128 pages, avec 15 figures. Prix : 15 francs. *Encyclopédie viticole*. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1934. — On sait toute l'importance acquise, au cours de ces dernières années, par l'industrie pourtant assez récente de la concentration des moûts de raisins, et M. BRUNET commence par nous donner les raisons qui l'ont empêchée de se développer aussi vite chez nous que dans certains pays. C'est, d'une part, la résistance des betteraviers qui ont toujours craint qu'on vienne à remplacer la chaptalisation des moûts avec le sucre de betterave par la chaptalisation avec le sucre de raisins (comme on l'a d'ailleurs fait dans tous les pays viticoles) et c'est, d'autre part, la conséquence d'une loi qui, jusqu'au 4 juillet 1931, n'autorisait que jusqu'à 10 % la concentration du moût de raisins.

Après avoir passé en revue les avantages économiques et les nombreuses applications du moût de raisins plus ou moins concentré : vinification et revinification, sucres, sirops et miels de raisins, confiserie, fabrication du pain d'épices, usages diététiques et pharmaceutiques, l'auteur décrit l'outillage spécial à la fabrication de ces divers moûts concentrés de raisins et cette fabrication elle-même. Ce petit volume de l'*Encyclopédie viticole* vient à son heure ; sous sa forme succincte, il constitue une mise au point claire et complète de l'importante question de la concentration des moûts de raisins.

P. BOURCET.

LIÉRIER (G.). **Contribution à l'étude du « Smilax aspera »**. Th. Doct. Univ. (Pharm.), Toulouse, 400 pages et 5 planches hors texte, Toulouse, 1934. — L'auteur a fait une étude complète de cette espèce, seul représentant, en France, du genre *Smilax*, commune dans le sud et le sud-est, rencontrée aussi dans le domaine atlantique. Elle s'y trouve en lieux arides et ensoleillés, indifféremment en terrains calcaires ou siliceux, dans le maquis et la garrigue. Après une étude morphologique et anatomique des parties

aériennes, vient une étude particulièrement poussée des parties souterraines, dont certaines particularités avaient été mises en évidence déjà par MARTIN-SANS. La racine ne possède pas d'épibléma, mais une simple assise subéreuse. Elle subit très fréquemment une décortication et une amputation terminale qui sont dues à l'action de mycorhizes. L'endoderme est fortement épaissi et deux à trois assises sus-endodermiques subissent une différenciation de même ordre, constituant, avec l'endoderme, un tissu de protection. La mycorhize observée est un parasite endophyte qui, contrairement à ce qu'on observe habituellement, pénètre même dans les cellules à oxalate de calcium. Les racines de *Smilax aspera*, par suite de la disparition du parenchyme cortical, ont un aspect très différent de celui des racines officinales. Au point de vue chimique, elles en diffèrent par la présence de tanin et par la pauvreté en saponines, ces dernières pouvant même manquer. On ne peut les admettre comme succédané des saïsepareilles officinales. D'excellents dessins, une bibliographie abondante, une impression très soignée ajoutent à la valeur de ce travail qui constitue une documentation complète sur la plante étudiée.

M. MASCRÉ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Précipitation des protéides par les sels neutres. SANDOR (G.), BONNELI (A.) et PÉREZ (J. J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 21, p. 1254. — La précipitation des protéides par les sels neutres n'est pas due à une précipitabilité isoélectrique; au contraire la solubilité des globulines passe par un maximum au point isoélectrique et celle des albumines est encore très élevée à ce même point isoélectrique. La courbe de solubilité montre un accident très net dans le cas des albumines; la solubilité passe par un premier maximum net à pH 6,6. La précipitation des protéides apparaît ainsi comparable à celle des ampholytes classiques. Le sulfate d'ammonium précipite les protéides parce que les sulfates de protéides sont des sels peu solubles; ils précipitent donc quand leur dissociation diminue par l'excès d'anions sulfate ou de cations hydrogène.

P. C.

La transformation directe des nitrates en ammoniacque par le mycélium des Champignons inférieurs. BACH (D.) et DESBORDS (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 23, p. 1463. — L'*Aspergillus repens* est capable, en présence de sucre, de transformer l'acide nitrique en ammoniacque, mais celle-ci ne passe dans le milieu de culture que s'il est relativement acide.

P. C.

Action paradoxale du mycélium d'*Aspergillus repens* sur le nitrate d'ammoniacque. Enrichissement du milieu en ammoniacque. BACH (D.) et DESBORDS (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 26, p. 1772. — Si l'on cultive le mycélium d'*A. repens* sur un milieu contenant du nitrate de potassium, ce milieu s'enrichit considérablement en ammoniacque, lorsque sa réaction est acide.

P. C.

Sur l'identification de la vitamine C et de ses dérivés présents dans les milieux biologiques. BEZSSONOFF (N.) et DELIRE (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 26, p. 1774. — La vitamine C ou acide ascorbique, qui possède une fonction diénolique, peut être dosée en utilisant son pouvoir décolorant vis-à-vis des phénolindophénols.

P. C.

Sur le dégagement de l'ammoniac par les nodosités des racines de Légumineuses. WINOGRADSKY (S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, n° 3, p. 209. — Les nodosités jeunes portées par les Légumineuses en pleine croissance exhalent de l'ammoniac dans l'atmosphère ambiante.

P. C.

Les cellules photoélectriques et leurs applications en chimie biologique. LESURE (A.), THOMAS (A.) et LAVAGNE (J.). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **17**, p. 5 et 49.

B. G.

Similitude des avitaminoses B et C et de certains déséquilibres alimentaires (glucidiques et minéraux). LECOQ (RAOUL). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8^e s., **18**, p. 11.

B. G.

L'effet de la lumière sur l'activité biologique exprimée en vitamine A et la teneur en carotinoïdes des fruits. The effect of light upon the vitamin A activity and the carotinoid content of fruits. SMITH (L. L. W.) et MORGAN (A. F.) *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 4, p. 43. — L'absence de lumière ne semble pas empêcher la production de carotinoïdes dans les fruits : pêches, abricots, tomates, celle-ci n'apparaît donc pas sous la dépendance de la chlorophylle. Toutefois, alors que l'activité biologique reste comparable à la teneur en carotinoïdes dans le cas des pêches ou des abricots, il n'en est pas de même dans le cas des tomates où le lycopène — carotinoïde inactif — serait produit en plus grande abondance à l'obscurité, l'activité des tomates sur les rats préalablement carencés en facteur A se montre en relation avec le degré de maturité et en rapport aussi avec les conditions de cultures plein air, serre ou obscurité).

R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XXXII. Extraction du tréhalose du bacille de la phléole. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XXXII. Isolation of trehalose from the timothy-grass bacillus. PANGBORN (M. C.) et ANDERSON R. J. *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 1, p. 105. — L'extrait alcool-éthéré du bacille de la phléole renferme, à côté des lipides, une importante proportion de polysaccharides, parmi lesquels le tréhalose a pu être identifié.

R. L.

Etudes sur la cétose. III. Formation de glycogène et rétentions comparatives après administration de glucose, de galactose et de lactose. Studies on ketosis. III. The comparative glycogen formation and retention after the administration of glucose, galactose and lactose. DEVEL (H. J.), MAC KAY (E. M.), JEWEL (P. W.), GULICK (M.) et GRIFNEWALD (C. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 1, p. 304. — De l'administration de glucose, de galactose et de lactose faite à des chiens et des rats préalablement soumis au jeûne plus ou moins prolongé, il résulte que la rétention des sucres est sensiblement la même et atteint 50 à 60 % et la formation de glycogène. Si elle est plus rapide dans le cas du glucose, elle semble plus abondante dans le cas du galactose. La quantité de glycogène

dosée dans le foie est toujours plus forte pour le galactose; celle dosée dans les muscles est d'abord plus forte pour le glucose, puis devient sensiblement égale avec le temps.

R. L.

Etudes sur l'anémie de nutrition chez le rat. VII. Influence du fer administré par voie parentérale. Studies in the nutritional anemia of the rat. VII. Influence of parenterally administered iron. EVELETH (M. W.), BING (F. C.) et MYERS (V. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 359. — L'anémie de nutrition, provoquée expérimentalement chez le rat par ingestion exclusive de lait cru, peut être efficacement combattue et guérie en sept semaines environ par l'injection de 0 milligr. 5 de fer (sous forme de perchlorure) faite tous les deux jours par voie parentérale. L'adjonction de cuivre à la ration ou l'injection complémentaire de cet élément ne paraît entraîner aucune amélioration. Des doses de fer plus faibles entraînent une exagération dans la proportion de globules rouges (polycythémie) avec faible taux d'hémoglobine.

R. L.

Etudes sur l'anémie de nutrition chez le rat. VIII. Méthode pour l'estimation de l'hémoglobine et les globules rouges sur un seul petit échantillon de sang. Studies in the nutritional anemia of the rat. VIII. A method for the estimation of hemoglobin and erythrocytes on a single small sample of blood. HEINLE (R. W.) et BING (F. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 369. — 1 goutte de sang prélevée, dans les conditions habituelles, est, après dilution au centième, examinée pour une part à la cellule compte-globules, et pour une autre part (0 cm³ 1) traitée par la benzidine et l'eau oxygénée pour le dosage de l'hémoglobine.

R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XXXIII. Extraction du tréhalose du corps gras soluble dans l'acétone du bacille tuberculeux humain. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XXXIII. Isolation of trehalose from the acetone-soluble fat of the human tubercle bacillus. ANDERSON (R. J.) et NEWMAN (M. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 499. — La graisse neutre du bacille tuberculeux humain qui est soluble à froid dans l'acétone est, non pas un glycéride, mais un complexe d'acides gras et de tréhalose.

R. L.

L'azote des acides aminés dans le sang et sa détermination. Amino acid nitrogen in blood and its determination. DANIELSON (I. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 505. — La méthode proposée par FOLIN en 1922, pour le dosage de l'azote des acides aminés dans le sang, est basée comme on sait sur la production d'une coloration jaune orangé sous l'action d'un réactif à base d'acide β -naphtoquinonesulfonique. Elle donne, en règle générale, d'excellents résultats; mais certains chiffres paraissent être un peu faibles. C'est pour remédier à cet inconvénient que l'auteur préconise une modification de la formule du réactif utilisé.

R. L.

Vitamines liposolubles. XXXVI. La teneur en carotène et en vitamine A du beurre. Fat-soluble vitamin A content of butter. BAUMANN (C. A.) et STERNBOCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 547. — La présence de carotène dans le beurre fut établie par PALMER et ECKLES, mais STEPHENSON reconnut que la graisse de beurre décolorée par le noir animal conservait en grande partie son activité biologique. Vitamine A et carotène se trouvent en effet, côte à côte, dans le beurre, mais le caro-

tène n'intervient guère que pour 15 % dans l'activité totale. L'emploi des méthodes spectrographiques a permis aux auteurs de caractériser pour le carotène 2,0 γ par gramme dans le beurre d'avril et 8,6 γ par gramme dans le beurre de juillet. La proportion de vitamine A fut trouvée de 9 γ par gramme dans le beurre d'avril et de 20 γ par gramme dans le beurre de juin. Il serait possible d'augmenter l'activité du beurre d'hiver par addition de carotène, mais on risquerait de troubler le consommateur en lui livrant un beurre fortement coloré. R. L.

Vitamines liposolubles. XXXVII. La stabilité des solutions de carotène. Fat-soluble vitamins. XXXVII. The stability of carotene solutions. BAEMANN (C. A.) et STEENROCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 561. — L'huile de coton raffinée paraît être, de toutes les huiles comestibles, le meilleur solvant capable d'assurer une bonne conservation du carotène à la température de 15°. L'alcool éthylique, l'alcool méthylique ainsi que l'acétate et le succinate d'éthyle sont des solvants organiques permettant une stabilité satisfaisante du carotène. Les solutions faites au moyen des autres solvants sont relativement instables. R. L.

La teneur en lipides des globules blancs sanguins des jeunes femmes normales. The lipid content of the white blood cells in normal young women. BOYD (E. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 623. — Des analyses faites sur les globules blancs de huit jeunes femmes normales, il résulte que les lipides totaux y sont présents dans la proportion de 4 à 3 %. Ceux-ci sont composés en moyenne de 47 % de phospholipides, 31 % de graisses neutres, 11 % de cholestérol libre et 11 % de cholestérol estérifié. R. L.

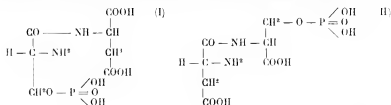
L'absorption de certains composés sulfurés par les anses intestinales des chiens. The absorption of certain sulfur compounds from intestinal loops of dogs. ANDREWS (J. C.) et JOHNSON (C. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 635. — Les taux d'absorption de quelques composés sulfurés ont été déterminés sur l'anse jéjunale isolée du chien. La plus rapide absorption a été observée pour l'acide cystéique; la *l*-cystine et le sulfate de sodium sont absorbés beaucoup plus lentement. La *dl*-cystine est un peu plus vite absorbée que la *l*-cystine. R. L.

Effet de l'ingestion de fluorures sur la composition chimique des dents et des os des rats blancs. The effect of the feeding of fluorides upon the chemical composition of the teeth and bones of albino rats. SMITH (M. C.) et LANTZ (E. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 677. — Quand le fluorure de sodium est incorporé à la ration des rats à la dose de 0,05 %, les analyses des dents et des os ne montrent pas d'altérations significatives; à la dose de 0,10 %, la teneur en cendres est abaissée, la proportion de calcium élevée et celle de phosphore diminuée, ce qui entraîne une augmentation du rapport Ca/P. R. L.

Trianhydropériplogénine. Trianhydroperiplogenin. JACOBS (W. A.) et BIGELOW (N. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 697. — Il peut être extrait par clivage de la fraction glucosidique relativement stable du *Strophanthus Emini* une trianhydroaglucone $C^{22}H^{40}O^4$, dérivée par perte de trois molécules d'eau de l'aglucone $C^{22}H^{40}O^7$. Cette trianhydroaglucone s'est montrée identique à la trianhydropériplogénine. R. L.

La teneur en carotène, l'activité en vitamine A et les anti-oxydants du beurre. The caroten content, vitamin A potency, and anti-oxydants of butter fat. SHREWSBURY (C. L.) et KRAYBILL (H. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 701. — La détermination de la teneur du beurre en carotène ne peut être effectuée colorimétriquement par comparaison avec une solution de carotène pur dans l'éther de pétrole; mais la méthode spectrophotométrique donne de bons résultats dans ces conditions. Le beurre traité par le noir animal perd à la fois sa coloration et la plus grande partie de son activité en tant que source de vitamine A. La conservation de carotène dans le beurre est assurée par la présence naturelle d'antioxydants que le traitement au noir animal élimine. R. L.

Sur un dipeptide phosphorique isolé de la caséine. On a dipeptide phosphoric acid isolated from casein. LEVENE (P. A.) et HILL (D. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 741. — Il a été possible d'isoler de la peptone de caséine sous forme d'un sel de brucine cristallisable un dipeptide phosphorique, dans lequel l'acide phosphorique est associé à l'acide glutamique et la sérine. Deux formules (I et II) semblent possibles :



R. L.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Influence de la morphine sur la valeur de l'avertine et de l'avertine liquide comme anesthésique de base dans l'anesthésie au protoxyde d'azote chez le rat. BARLOW (O. W.) et DUNCAN (J. T.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 50-59. — Etude des effets de potentialisation de la morphine et de l'avertine comme anesthésiques de base dans l'anesthésie au protoxyde d'azote. P. B.

Influence de la morphine sur la valeur comme anesthésique de base du pentobarbital et de l'amytal. BARLOW (O. W.) et DUNCAN (J. T.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 60-66. P. B.

La narcose à l'hydrate de chloral chez les animaux thyroïdo-privés et hyperthyroïdisés. KUCERA (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 824-825. — Excellent narcotique chez l'animal, auquel les sujets relativement hyperthyroïdisés sont moins sensibles et les hypothyroïdisés plus sensibles. P. B.

Chronaxie et coordination des mouvements chez le rat anesthésié par la paralaldéhyde. NITZESCU (I. I.) et RUDEANU (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1184-1183. — Aux doses anesthésiques, égalisation des chronaxies des antagonistes, se produisant en général au niveau de la chronaxie la plus élevée. Aux doses hypo-anesthésiques n'abolissant pas la

sensibilité, mais supprimant la motricité, rapprochement marqué des chronaxies pouvant aller jusqu'à l'égalisation et toujours au niveau de la chronaxie la plus basse.

P. B.

Pouvoir narcotique dans la série de la paraldéhyde. KNOEPFEL (P. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 488-491. — Des paraldéhydes, polymères des aldéhydes, de la formaldéhyde à la butyraldéhyde, la paraldéhyde seule présente des propriétés qui en font un bon agent narcotique.

P. B.

Influence de l'alcool sur la chronaxie des muscles antagonistes chez l'homme. COURTOIS (A.) et NEOUSSIRINE (B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1342-1344. — L'absorption de 100 à 160 cm³ de potion de TOND provoque soit une égalisation des deux chronaxies de l'extenseur des doigts, soit une exagération de la différence entre ces deux chronaxies.

P. B.

***Action comparée de divers alcools sur l'excitabilité nerveuse et musculaire.** BONNET (M. R.) et LELU (M^{lle} P.). *Arch. int. Pharm. e Ther.*, 1933, **46**, p. 43-51. — Au point de vue de l'action de chaque alcool pris isolément, aux faibles concentrations, les alcools produisent une hausse immédiate, mais plus ou moins accentuée, de la chronaxie du système gastrocnémien-sciatique de la grenouille; aux fortes concentrations on observe plutôt un abaissement immédiat des chronaxies. Au cours du temps la chronaxie augmente, oscille, passe par un minimum, et augmente à nouveau fortement au moment où apparaît l'inexcitabilité. Ceci s'observe surtout dans le cas du muscle, car le nerf a souvent une chronaxie basse, au moment où s'installe l'inexcitabilité. Le voltage rhéobasique augmente progressivement au cours de l'intoxication. En ce qui concerne l'action comparée des divers alcools étudiés, la toxicité croît avec la longueur de la chaîne. L'alcool isobutylique est tout aussi toxique, et sinon plus, que l'alcool butylique normal. Au contraire, l'alcool isopropylique est beaucoup moins toxique que l'alcool propylique normal; cette diminution de la toxicité se rattache à la présence d'un groupement alcoolique secondaire. La toxicité neuro-musculaire comparée de ces divers alcools n'est qu'un cas particulier de leur toxicité générale.

P. B.

De la perméabilité placentaire aux dérivés barbituriques. FARRE (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1380-1381. — La recherche du véronal, après administration de ce barbiturique à des chiennes, dans le sang et le foie de la mère et des petits, ainsi que dans le placenta, montre que la membrane placentaire est parfaitement perméable à ce corps.

P. B.

Action du sonéryl (butyléthylmalonylorée) sur l'excitabilité des centres nerveux des Sélaciens. OHRÉ (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 453-455. — Sous l'influence du sonéryl, en application ou en injection, comme chez la roussette, on observe chez la raie une diminution rapide de chronaxie avec courte phase d'excitation puis une augmentation de chronaxie jusqu'à l'inexcitabilité, avec sommeil et disparition progressive des réflexes. Enfin, une phase de désintoxication des neurones moteurs avec retour à la chronaxie initiale. Désintoxication plus lente pour les neurones sensitifs que pour les neurones moteurs.

P. B.

Action de la butyléthylmalonylurée sur l'excitabilité neuromusculaire. OBRÉ (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 667-669. — Sur la préparation sciatique-gastrocnémien de grenouille immergée dans une solution de sonéryl, on constate une diminution progressive de la chronaxie nerveuse avec augmentation progressive de la rhéobase, suivies d'une disparition de l'excitabilité, indirecte, par perte de l'excitabilité nerveuse et non par curarisation par disjonction chronaxique; à ce moment le muscle n'est pas intoxiqué, il est directement excitable et sa chronaxie n'a pas varié. Si l'on continue l'immersion, la rhéobase et la chronaxie musculaire présentent ensuite une augmentation progressive et quand cette dernière a dépassé de 5 à 6 fois sa valeur initiale, l'inexcitabilité directe apparaît, en général, après une heure quarante-cinq de bain et quarante minutes après l'inexcitabilité indirecte pour une concentration de sonéryl à 0,33 % dans du liquide de RINGER. P. B.

Détermination des dérivés de l'acide barbiturique dans l'urine et les tissus. HERWICK (R. P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **45**, p. 160-166. — Description d'une nouvelle méthode de détermination quantitative des dérivés barbituriques dans l'urine et les tissus. L'amytal et la butyléthylmalonylurée ne sont pas excrétés dans l'urine des chiens après administration veineuse ou buccale et sont sans doute intégralement démolis dans le corps. Le pentobarbital (nembutal) n'est pas non plus excrété en nature dans l'urine des chiens après administration veineuse ou buccale, mais on trouve dans l'urine une substance présentant un point de fusion bas et qui possède des propriétés anesthésiques nettes chez la souris, substance non encore identifiée par l'auteur. P. B.

Etudes sur les barbiturates. KOTTANYI (TH.) MURPHY (W. S.) et KROP (S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **46**, p. 76-96. — Description d'une méthode de dosage des barbituriques, colorimétrique, consistant en l'addition de quantités graduées d'acétate de cobalt et d'hydroxyde de baryum dissous dans l'alcool méthylique absolu à l'extrait chloroformique de la substance inconnue. L'apparition et l'intensité de la coloration bleue dans l'extrait chloroformique marque la présence et les quantités relatives de barbiturates. Description de méthodes d'extraction des barbiturates de l'urine, du sang et des tissus et des organes macérés. Le test est sensible à 1/150.000. Chez l'homme, le chien et le chat, le véronal est excrété dans la proportion de 42 % à 91 % dans l'urine, la poule excrète seulement 28,4 % de la dose administrée. Les diurétiques n'augmentent pas la vitesse d'élimination et l'excrétion totale du véronal. Les barbiturates autres que le véronal sont excrétés dans l'urine à des pourcentages plus faibles dans l'ordre suivant : dial, néonal, phénobarbital, pernoston et amytal. Les diurétiques ne raccourcissent pas le temps de récupération de la dépression barbiturique. La concentration du véronal dans le sang pendant les deux premières heures présente une chute rapide suivie d'une chute très lente. La première chute est due à la fixation par les organes, la deuxième à l'élimination rénale. Chez les chiens bilatéralement néphrectomisés, la deuxième chute ne se produit pas. Le véronal injecté dans les veines sous forme de son sel sodique soluble est transformé en acide diéthylbarbiturique dans le sang, *in vivo* et *in vitro*. Le rapport de la quantité de véronal fixée par le plasma à celle fixée par les globules est d'environ 3 à 1. Les chiens bilatéralement néphrectomisés ne se rétablissent pas après anesthésie au véronal et meurent habituellement; récupération, par contre, après anesthésie au néonal, au per-

nostan et au nembital, mort par urémie habituelle. On retrouve quantitativement le véronal dans un grand nombre d'organes et de tissus. Le cerveau ne fixe pas plus de véronal (milligramme par gramme de poids d'organe) que les autres organes. Le foie, les muscles du squelette et les reins contiennent de grandes quantités de véronal. On retrouve le véronal dans la salive, le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique et les fœtus.

P. B.

Consommation d'oxygène, respiration, circulation et distribution des hydrates de carbone pendant l'anesthésie au pentobarbital chez le chien. HALL (V. E.) et SAHYUN (M.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **46**, p. 160-168. — Pendant le cours de l'anesthésie au pentobarbital, après la période de début, pas de modifications significatives de la température du corps, de la consommation d'oxygène, ni de la concentration du glucose du sang, des lactates du sang, du glycogène musculaire et des lactates musculaires. Tendance nette à une augmentation progressive de la fréquence respiratoire et du volume respiratoire par minute. Chute modérée de la pression artérielle et de la concentration du glycogène hépatique. Diminution de la teneur totale en hydrates de carbone du corps du chien, en moyenne de 0 gr. 25 par kilogramme de poids du corps, pendant une période de soixante-quinze minutes, quantité beaucoup plus faible que celle qui servirait comme combustible pour le métabolisme de cette période.

P. B.

Rétablissement de l'intoxication expérimentale par le véronal sous divers types d'administration liquidienne. GOWER (W. E.) et VAN DE ERVE (J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 141-147. — La diurèse hâte le rétablissement dans l'intoxication par le véronal.

P. B.

Etude comparative de l'action antidotique de la picrotoxine, de la strychnine et de la cocaïne dans l'intoxication aiguë par les barbiturates. MALONEY (A. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 133-140. — Etude de l'efficacité relative de la cocaïne, de la strychnine et de la picrotoxine dans l'intoxication par les barbituriques avec 11 dérivés barbituriques typiques. Les effets antidotiques exercés par la cocaïne et la strychnine sont nets, mais moins marqués que ceux de la picrotoxine. La cocaïne et la strychnine sont sans valeur pratiquement dans l'intoxication par le pernoctone et le noctal.

P. B.

Standardisation du dosage du nembital pour l'anesthésie des chats et des chiens. BAZETT (H. C.) et EBB (W. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 352-361. — La dose de nembital pour le chien et le chat nécessaire pour donner une anesthésie très profonde ne peut pas être exprimée avec précision en milligrammes de drogue par kilogramme d'animal. Les petits chiens et les chats de 4 K^{os} nécessitent environ 45 milligr. par kilogramme en injection intrapéritonéale; les chiens de 26 K^{os} nécessitent seulement 22 milligr. par kilogramme; les petits chats de 2 K^{os} nécessitent 57 à 62 milligr. par kilogramme. Les animaux gras nécessitent des doses plus fortes que les animaux maigres; la dose augmente également probablement pendant la gestation.

P. B.

Sur les actions consécutives des hypnotiques (Dérivés barbituriques). MEZEN (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 347-358.

— L'allonal, le somnifène et le dial (méthode de calcul de KRAEPLIN et méthode de psychotechnique), après un sommeil hypnotique, diminuent la faculté de travail le matin. Action faible du véronal, action maxima du luminal. P. B.

Inhibition de la diurèse par les hypnotiques. WALTON (R. P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1943, 46, p. 97-104. — La paralaldéhyde, aux doses faibles ou fortes, déprime la fonction diurétique, mais moins que le luminal sodique. La picrotoxine n'est pas un bon antagoniste de la paralaldéhyde car les convulsions se produisent dans tous les cas; par contre, le métrazola est un très bon antagoniste des effets déprimeurs de la paralaldéhyde.

P. B.

Action de l'uréthane et de l'urée sur l'intestin. BERNHEIM (F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 46, p. 169-173. — L'uréthane et l'urée déterminent un relâchement immédiat de l'iléon du cobaye aux concentrations de 1/100 à 1/200. L'étendue du relâchement est fonction de la concentration de l'uréthane et de l'urée et aussi de la dose d'histamine ou de pilocarpine administrée pour contracter l'intestin, mais non de la dose employée d'acétylcholine dans le même but. L'uréthane et l'urée semblent agir principalement sur le muscle lisse directement avec une action sur les terminaisons parasympathiques. Ces actions sont nettement distinctes de leur action inhibitrice sur le métabolisme.

P. B.

Action de l'anesthésie à l'uréthane sur la sensibilité du centre respiratoire bulbaire aux excitants chimiques directs.

LE GRAND (A.) et HERRAUX (N.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, p. 271-272. — L'uréthane jouit vis-à-vis des centres respiratoires d'une action de protection tout à fait analogue à celle du chloralose ou du chloroforme chez le lapin et le rat. Chez ces animaux, en effet, on obtient toujours une mort rapide par arrêt du centre respiratoire quand on a placé à son niveau un petit cristal de NaCl. Cette mort rapide, constante chez les animaux non anesthésiés, n'est jamais constatée chez ceux qui ont été anesthésiés à l'uréthane; pour tuer ces animaux anesthésiés il est nécessaire d'utiliser des produits beaucoup plus toxiques, BaCl² par exemple. Chez le chien et le chat, animaux pour lesquels l'uréthane est un anesthésique médiocre, l'action protectrice de ce corps se fait encore sentir et on constate que les réactions respiratoires sont beaucoup moins intenses que chez les animaux non anesthésiés.

P. B.

Variations saisonnières de la sensibilité du nerf moteur sciatique de *Rana esculenta* à l'action du chlorhydrate de cocaïne. RÉGNIER (J.) et BRIOLET (B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, p. 877-879.

— Les grenouilles de printemps subissent, avec les mêmes doses de cocaïne, une plus grande diminution de la chronaxie du nerf sciatique que les grenouilles d'hiver.

P. B.

Influence du poids, du sexe et de la période d'ovulation sur le comportement du nerf moteur sciatique de *Rana esculenta* vis-à-vis de la cocaïne à diverses températures. RÉGNIER (J.) et BRIOLET (B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, p. 1354-1356. — Les grenouilles de printemps (période du frai) sont nettement plus sensibles à l'action anesthésique locale à la cocaïne que les grenouilles d'hiver. Les grenouilles femelles, à toute époque, sont légèrement plus sensibles que les mâles à la

même action anesthésique locale. L'élévation de la température, dans les limites étudiées par les auteurs (15 à 21°), rend généralement les grenouilles moins sensibles à l'action anesthésique locale de la cocaïne. Il faut donc, pour des essais pharmacologiques concernant les anesthésiques locaux, tenir compte de ces trois facteurs de variation et n'utiliser notamment pour les comparaisons que des résultats obtenus sur des grenouilles de même sexe, dans des conditions physiologiques et saisonnières semblables et en évitant des variations trop marquées de la température. P. B.

Comparaison des résultats fournis par deux séries différentes de recherches, dans la mesure de l'activité de solutions de chlorhydrate de cocaïne sur les fibres motrices du sciatique de *Rana esculenta*. RÉGNIER (J.) et BRIOLET (B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 413, p. 1356-1358. — Comparant les résultats différents fournis par deux séries différentes de recherches dans la mesure de l'activité de solutions de cocaïne sur les fibres motrices du sciatique de *Rana esculenta*, avec la même technique, mais par des auteurs différents, les auteurs insistent sur le fait qu'il faut, pour obtenir des résultats valables, d'une part tenir compte de la saison, du sexe et de la température de l'essai et d'autre part opérer rigoureusement dans les mêmes conditions et en même temps, aussi bien pour l'examen des substances à étudier que pour l'établissement de la courbe dite de concentration-action du chlorhydrate de cocaïne qui doit servir de comparaison. P. B.

Cocaïne et réflexes vasomoteurs. HERMANN (H.) et JOURDAN (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 413, p. 792-795. — On connaît depuis ADEUCCO l'intensité et la durée remarquable des effets hypertenseurs que déclenche l'excitation faradique centripète du vague au cou, chez le chien bivagotomisé auquel on vient d'injecter dans les veines 1 centigr. de chlorhydrate de cocaïne par kilogramme. Les auteurs pensent que dans ces conditions la cocaïne réalise au niveau des centres bulbaires une coupure fonctionnelle de l'arc réflexe hypotenseur, en amont du point où l'influx nerveux est « aiguillé » vers les centres constricteurs et dilatateurs. L'hypertension remarquable engendrée par l'excitation du bout central du vague est attribuable, au point de vue de sa brutalité, à l'hyperexcitabilité des centres vasoconstricteurs et au point de vue de sa prolongation à une décharge d'adrénaline dont la puissance et la durée sont exagérées par l'injection préalable de cocaïne. P. B.

Cocaïne et faradisation du nerf de Hering. HERMANN (H.) et JOURDAN (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 413, p. 796-798. — Chez le chien cocaïnisé, l'excitation du nerf de HERING déclenche constamment de l'hypertension, par vasoconstriction nerveuse et adrénalinique, l'hypersecretion de la médullosurrénale. Les auteurs attribuent cette réaction paradoxale aux conditions anormales de l'aiguillage de l'excitation dans les centres nerveux. Du fait de l'intoxication cocaïnique, celle-ci ne parvient plus aux centres vasodilatateurs et vasoconstricteurs pour les exciter et les inhiber. Cependant, en raison de sa nature extra-physiologique, elle atteint les constricteurs de façon inaccoutumée et les stimule, d'autant plus aisément qu'ils sont hyperexcitables. P. B.

Quelques nouvelles alkamines dans la série du tétrahydronaphtalène. WOODS (G. G.) et EDDY (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 175-181. — Description de l'intoxication chez les souris et les lapins et de

quelques autres effets chez les lapins et les chats avec trois nouvelles alcalamines de la série du naphthalène. Ces substances présentent une ressemblance considérable avec la procaine. Elles sont émétiques mais non analgésiques chez les chats; elles stimulent la respiration et la consommation d'oxygène chez les lapins et elles présentent une action anesthésique locale. Le pouvoir anesthésique de chacune d'elles est nettement plus faible que celui de la procaine. P. B.

La dose intracisternale minima léthale de chlorhydrate de procaine (novocaïne). COTUI (F. W.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 223-228. — La dose minima mortelle de procaine, c'est-à-dire la dose qui provoque la paralysie du centre respiratoire, quand elle est injectée dans la *cisterna magna* des chiens, est en relation plus étroite avec la longueur de la moelle qu'avec le poids de l'animal. Cette dose a été dans les expériences de l'auteur de 1,3 à 1,5 milligr. par centimètre de moelle. P. B.

L'effet de différents narcotiques et de différentes combinaisons narcotiques sur la dose minima mortelle de procaine en injection intracisternale. COTUI (F. W.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 229-233. — La morphine, aux doses actives faibles, ne produit pas de diminution appréciable de la dose mortelle de procaine en injection intracisternale; aux doses plus fortes une diminution se produit néanmoins. La morphine-scopolamine ne produit pas de diminution appréciable; l'amytal sodique détermine une diminution marquée; l'avertine avec de faibles doses de morphine ne détermine pas de réduction, mais, associée aux doses plus fortes de morphine, il y a diminution. P. B.

L'action anesthésique locale des para-aminobenzoates des diéthyl-amino-éthoxy-alcools. HORNE (W. H.) et SHRINER (R. L.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 371-374. — Étude de l'action anesthésique locale des corps de formule générale :



Quand $n = 1$ le composé a une toxicité basse et un pouvoir anesthésique local élevé. L'introduction du radical éther du côté de la chaîne latérale permet à la molécule de provoquer une anesthésie de surface aussi bien qu'une anesthésie en injection. Les homologues plus élevés ($n = 2, 3, 4$) sont trop irritants pour pouvoir être utilisés. P. B.

Observations sur l'effet du calcium sur l'action de la cocaïne. SALANT (W.) et PARKINS (W. M.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 67-77. — La cocaïne, injectée dans les veines du chat normal, ne détermine, la plupart du temps, pas d'effet sur la motilité intestinale, mais parfois produit une inhibition et plus rarement une stimulation. Les expériences après administration d'ergotamine ou d'atropine montrent que la cocaïne excite les terminaisons parasympathiques et sympathiques. La cocaïne excite habituellement la motilité intestinale quand le calcium sanguin est diminué, cet effet étant encore plus grand après administration préalable d'ergotamine et d'oxalate; par contre la cocaïne déprime l'intestin après injection intraveineuse de CaCl^2 . Les faibles doses de cocaïne élèvent la pression sanguine dans 90 % des expériences quand la calcémie est normale et dans 44 % quand le calcium sanguin est abaissé par l'oxalate. L'action hypertensive

de la cocaïne est diminuée et parfois inversée quand le calcium du sang est diminué, spécialement après oxalate et ergotamine. La cocaïne, après oxalate et ergotamine, diminue aussi la circulation des chats atropinisés, cet effet étant par conséquent dû à son action sur le muscle cardiaque. L'enlèvement du calcium du sang transforme ainsi la cocaïne de stimulant cardiaque en dépresseur cardiaque. Après injection intraveineuse de CaCl_2 , la cocaïne élève la pression sanguine. La dépression de la respiration par la cocaïne est diminuée par l'administration antérieure d'oxalate ou par l'abaissement de la calcémie par la parathyroïdectomie. P. B.

Action de la cocaïne sur l'intestin. BERNHEIM (F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 209-214. — La cocaïne, aux concentrations de 0,1 à 0,2° %, détermine un relâchement de l'iléon de cobaye contracté par l'histamine ou la pilocarpine. L'étendue du relâchement est fonction de la dose de cocaïne et de celle d'histamine ou de pilocarpine. La cocaïne relâche également l'iléon après contraction par le baryum. L'action de la nicotine et celle de la cocaïne sont additives. La cocaïne, comme la nicotine et l'atropine, agit à la fois sur le muscle lisse directement et sur les terminaisons parasympathiques. P. B.

Brève étude de l'action anesthésique d'une série de dérivés du naphthalène. FISK (M. E.) et UNDERHILL (F. P.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 329-336. — Étude pharmacologique des propriétés anesthésiques d'une série de dérivés naphthaléniques. Tous les membres de cette série possèdent le pouvoir de déterminer l'anesthésie en application sur la peau de la grenouille, sur la cornée du lapin ou directement sur les troncs nerveux. Ils sont rapidement absorbés et agissent très vite, mais ils sont très irritants et impropres à un emploi clinique à cause de la non-stabilité de leurs solutions. Cependant un membre de cette série, le n° 133 (2-éthoxy-3-diéthylaminopropylnaphtolate), est supérieur aux autres corps, rapidement absorbé, très légèrement irritant seulement, stable en solution et très anesthésique. P. B.

ERRATUM

Page 329, dernière ligne.
 au lieu de : Sonéryl, 22 cm³ 3, soit 51,9 ° „
 lire : Sonéryl, 22 cm³ 3, soit 47,7 ° „

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|---|--------|
| Mémoires originaux : | | JEAN RÉGNIER et ROBERT DAVID. De la conservation de la cocaïne après stérilisation (<i>à suivre</i>). | 547 |
| A. GOMS. De la nécessité de créer une industrie spéciale pour la corde à catguts. | 513 | Notice biographique : | |
| E. MARTIN-SANS et G. LHERITIER. La racine de salsepareille indigène. | 524 | J.-E. LOBSTEIN. Le professeur E. LABORDE (1863-1934) | 556 |
| RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. Nouvelles observations sur la mitri-nermine | 533 | Bibliographie analytique : | |
| R. SALGUES. La valeur alimentaire de quelques poissons de la Méditerranée et des cours d'eau qui s'y jettent (<i>suite et fin</i>) | 536 | 1 ^{er} Livres nouveaux | 557 |
| | | 2 ^e Journaux, Revues, Sociétés savantes. | 561 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾De la nécessité de créer une industrie spéciale
pour la corde à catguts.

La corde à catguts est préparée avec l'intestin grêle du mouton (*menu de mouton*, terme de métier; *boyau de mouton*, terme courant) privé de la muqueuse.

La qualité de la matière première varie avec la race du mouton, la nourriture, la saison, l'âge et l'état de santé de la bête. Les moutons des bons pâturages de France et d'Écosse fournissent des produits nettement supérieurs à ceux d'Algérie, du Maroc ou de l'Espagne.

Industriellement, le boyau de mouton ne se récolte que si la qualité est assez belle et la quantité suffisante.

La France, l'Écosse, l'Espagne, l'Italie sont des pays de grande production, tandis qu'en Europe centrale, l'Allemagne et l'Autriche sont moins privilégiées et doivent, pour leurs industries de la corde à boyau, importer la matière première.

Les boyaux de mouton sont utilisés à l'état *frais*, *salés* ou *séchés*.

La France est grande productrice de boyaux frais et salés, ces derniers étant réservés aux besoins de la charcuterie. Ils sont — pour une

1. Reproduction interdite sans indication de source.

grande partie — utilisés dans notre pays même, mais aussi expédiés à l'étranger ⁽¹⁾.

Le séchage des boyaux n'est pas pratiqué en France; par contre, dans d'autres pays, cette industrie a pris un grand développement tant est considérable la valeur de cette matière première qui a valu jusqu'à 900 francs le kilogramme!

L'Angleterre fournit des boyaux secs et bien travaillés.

L'Espagne fournit également des boyaux secs bien travaillés, mais cependant de qualité inférieure aux boyaux anglais.

L'Australie, l'Amérique du Sud expédient des boyaux secs de qualité moyenne, assez résistants, la Turquie, l'Orient, les Indes, l'Algérie, le Maroc, des boyaux secs de qualité inférieure.

Le Maroc et l'Algérie fournissent, en outre, des boyaux salés.

UTILISATION DE LA MATIÈRE PREMIÈRE. — Les boyaux frais, salés ou séchés sont utilisés de deux façons très différentes : par la charcuterie et par l'industrie des cordes de boyau.

La *charcuterie* utilise le boyau frais fermenté, et aussi très rarement le boyau séché après un trempage suffisant pour le ramollir, mais elle emploie surtout le boyau salé.

La qualité primordiale que l'on exige d'un boyau destiné à la charcuterie est de ne présenter aucune solution de continuité par où le contenu pourrait s'échapper : leur prix est donc fonction de cette qualité, comme aussi de leur diamètre.

Pour obtenir des boyaux de charcuterie parfaits, il faut éviter toute déchirure au cours de l'opération qui consiste à les débarrasser de la muqueuse interne. La méthode la plus simple consiste à favoriser la destruction de cette dernière par une fermentation autolytique qui la transforme en une matière liquide facile à expulser par le raclage du boyau ⁽²⁾.

Dans la pratique, on laisse tremper les intestins dans des bacs remplis d'eau, mais où les ferments solubles et les bactéries, liquéfiant la muqueuse intestinale, jouent cependant un rôle néfaste en diminuant la solidité des tissus et en l'infectant de bactéries et de spores microbiennes jusque dans l'intérieur même de ces tissus.

L'*industrie de la corde* utilisait surtout les boyaux séchés, les boyaux frais ayant subi la fermentation et aussi, pour une petite partie, les boyaux salés.

Cette industrie est fort ancienne ⁽³⁾; elle comporte la préparation des

1. Les boyaux sont vidés, raclés, coupés à une certaine longueur et classés d'après leur grosseur; on en fait alors de petits paquets que l'on range dans des tonneaux en les séparant avec du sel.

2. L'intérêt de l'industriel s'accorde d'ailleurs avec cette manière de faire, car les ouvrières peuvent racler plusieurs boyaux à la fois sans crainte de provoquer les déchirures si redoutées pour les boyaux de charcuterie.

3. A. Goris. Historique de la corde à boyau. *Ann. Inst. Pasteur*, 1916, 30, p. 694-705.

cordes harmoniques utilisées depuis l'antiquité la plus reculée.

Les qualités de souplesse, d'élasticité, de résistance des cordes de boyau les firent employer pour d'autres usages parmi lesquels nous citerons les armes de jet (arc, arbalète) et surtout les raquettes de jeux.

Au XII^e siècle, cette industrie était florissante en Dalmatie où des ouvriers établis à Cattaro fournissaient des cordes de boyau pour les instruments de musique aux Vénitiens qui les revendaient dans toute l'Italie. RABELAIS la signale plus tard dans le golfe de Trieste.

De là, cette industrie se répandit dans toute l'Italie, principalement à Rome et à Naples.

Elle fut introduite en France, à Lyon, et s'étendit à Toulouse, Bordeaux, Paris.

Les lettres patentes (*) de Louis XIV de 1656, accordant aux boyaudiers leurs statuts, indiquent tous les corps de métier utilisant la corde de boyau et, parmi ceux-ci, nous trouvons les chirurgiens qui s'en servaient pour la fabrication des bougies urétrales.

Mais l'utilisation de la corde de boyau comme fil à ligature chirurgicale remonte à COOPER qui, en 1814, eut le premier l'idée de recourir à la corde à violon pour les ligatures vasculaires (†). A la suite d'accidents répétés, en particulier de suppurations lentes, COOPER y renonça.

LISTER, LUCAS-CHAMPIONNIÈRE l'utilisèrent de nouveau après l'avoir rendue stérile.

La corde à catguts est donc la forme la plus récente d'utilisation de la corde de boyau, mais elle a pris une importance si considérable avec la chirurgie moderne, qu'elle a le droit d'exiger une fabrication particulière, car le catgut demande des qualités spéciales, toutes différentes de celles exigées par les autres cordes de boyau.

Dès maintenant cette industrie doit comprendre trois fabrications distinctes : pour les arts, pour les sports, pour la chirurgie.

En effet, on demande à chacune de ces cordes des qualités très différentes.

En principe, toutes doivent présenter une grande résistance, mais, si la corde harmonique doit être d'une régularité parfaite, la corde à raquette d'un bel aspect translucide avec des qualités d'élasticité et de résistance aux chocs, la corde à catgut exige avant tout une préparation minutieusement propre qui en rende la stérilisation facile.

Or, si pour les deux premières on peut à la rigueur se servir de boyaux sortant des bacs à macération ou de boyaux secs — nous savons maintenant qu'il n'y a aucun avantage à opérer ainsi — il faut bien se garder de prendre cette matière première pour la fabrication des cordes à catgut.

1. Statuts des boyaudiers. Lettres patentes de Louis XIV confirmatives et arrêt dudit Parlement qui en ordonne l'enregistrement. May 1656 et 3 janvier 1659. *Collect. LAMOIGNON*, 13, p. 585.

2. RHAZÈS, médecin arabe, s'en était déjà servi pour des ligatures intestinales.

Et pourtant, au début de leur utilisation, les cordes à catguts ont été demandées à l'industriel fabricant de cordes harmoniques sans qu'il fût prévenu de l'importance qu'il y aurait à installer une fabrication spéciale.

Les centres de fabrication des cordes de boyau se trouvent :

En Allemagne — gros pays producteur de cordes harmoniques — à Markneukirchen (Saxe) où sont installées plusieurs usines parmi lesquelles nous citerons : KUNZEL, HEINIG, DOLLING, etc. A Nuremberg se trouve la maison GRAF.

En Angleterre, les fabricants de cordes de boyau sont surtout spécialisés dans la production des cordes de raquettes de tennis (TRACEY, EDWARDS, etc.).

En France, la maison BABOLAT et MAILLOT, de Lyon, qui était la plus importante firme de cordes harmoniques avant la guerre, a créé, par fusion avec les maisons THIBOUVILLE-LAMY et WITT frères, une Société importante : l'*Industrie du Boyau* qui a ses usines à Paris, Lyon, Limoges, Bordeaux, Kings Lynn (Angleterre).

La *Société de la Boyauderie et de la Boucherie en gros* à Paris a nouvellement installé des ateliers de fabrication de cordes.

A Montpellier nous pouvons signaler la maison JAGER et à Strasbourg celle de la « Manucorde ».

En somme, il n'y a pas d'usines spécialement installées pour la fabrication du catgut.

A part quelques tentatives privées faites en France par M. FANDRE, en Angleterre par le *London Hospital*, on peut dire que la fabrication des catguts est abandonnée aux industriels fabricants de cordes harmoniques et de raquettes (*).

Cependant, les catguts demandent à être faits dans des ateliers spécialement aménagés, avec des boyaux fraîchement recueillis et en s'inspirant de certaines règles suivies en bactériologie.

Cette industrie peut-elle être installée dès maintenant et dans quelles conditions?

Plus qu'aucun autre pays, la France pourrait désirer que cette industrie se créât chez elle. Nous sommes gros producteurs de boyaux frais de mouton qui sont en grande partie traités en vue de leur utilisation en charcuterie et dont la rémunération plus importante fait une sérieuse concurrence à l'industrie de la corde de boyau qui se rabat alors sur les boyaux secs.

Il est incontestable que le travail des boyaux secs est moins minutieux et moins compliqué que celui des boyaux frais. Ceux-ci doivent

1. Aux États-Unis d'importantes maisons se sont consacrées à la fabrication des catguts; ce sont la *Johnson suture Corporation*, la *Victorial surgical Gut*. Toutes deux ont débuté par la préparation du catgut pour arriver à la fabrication des autres cordes.

être travaillés immédiatement après l'abatage, la cadence du travail doit suivre celle des tueries qui est loin d'être régulière; il y a donc gêne dans le travail et obligation d'entretenir une installation et une main-d'œuvre plus puissantes que ne l'exigerait la moyenne des rendements de matières premières.

Le travail des boyaux frais est plus coûteux; le ramassage et les premiers nettoyages doivent être faits rapidement par une main-d'œuvre différente de celle qui continue le travail.

L'acheteur de boyaux secs a la faculté de discuter le prix et de refuser une marchandise qu'il trouve trop chère ou dont il n'a pas besoin, tandis que l'acheteur de boyaux frais est obligé de se lier aux bouchers par des marchés annuels afin d'assurer sa production quotidienne.

Malgré ces difficultés commerciales et industrielles, le fabricant aurait quand même grand intérêt à travailler des boyaux fraîchement recueillis, exempts de toute fermentation.

Ce mode de traitement, spécial au catgut, pourrait être créé en France avec la plus grande facilité et la plus grande chance de réussite, puisque nous sommes les plus gros producteurs de boyaux frais, alors que les autres pays, l'Allemagne en particulier, sont obligés d'importer, pour assurer la marche régulière des usines, une matière première abondante sous forme de boyaux salés ou secs.

Or, il n'est pas douteux — et les fabricants en sont actuellement bien convaincus — que les cordes faites avec des boyaux fraîchement recueillis sont plus résistantes, de plus bel aspect et naturellement plus faciles à stériliser que les cordes faites avec des boyaux secs ou salés ou des boyaux frais fermentés (*).

Nous examinerons ces différents points.

a) *Résistance. Élasticité.* — De multiples essais faits par les fabricants de cordes à raquettes (que la question de résistance intéresse tout particulièrement) ont démontré que la solidité maxima est obtenue en employant du boyau très frais.

Les boyaux secs donnent des résultats différents suivant leur origine, mais, même pour une matière première de la meilleure qualité, ils sont toujours inférieurs à ceux obtenus avec les boyaux frais.

C'est ainsi que la résistance d'une corde à raquette faite avec un boyau frais de provenance française atteint, en moyenne, de 50 à 56 K^{ss} au millimètre carré de section :

| | | |
|------------------------------------|------------------|-------------------------|
| Avec des boyaux secs de provenance | anglaise. . . . | 40 à 49 K ^{ss} |
| — — — — — | australienne. . | 40 à 46 K ^{ss} |
| — — — — — | espagnole. . . . | 36 à 40 K ^{ss} |

1. Dès 1916, nous avons insisté sur les inconvénients de la fermentation : attaque des tissus par les ferments solubles digestifs du tissu et des bactéries, coloration des cordes par la tyrosine sous l'action de la tyrosinase. — A. Gours. Préparation de la corde à catguts. *Ann. Inst. Pasteur*, 1916, 30, p. 707.

On a de plus constaté que la résistance des boyaux secs est moins régulière d'une corde à l'autre que celle des boyaux frais.

Cette perte de résistance et surtout cette irrégularité apparaissent d'une façon tout aussi saillante dans la fabrication des cordes à catguts.

Dans les tableaux suivants nous donnons les résistances comparatives de cordes à catguts n° 6 et n° 5, préparées :

1° avec des boyaux frais immédiatement traités;

2° avec des cordes faites avec des boyaux de même origine abandonnés plusieurs heures avant leur traitement (ayant, par conséquent, subi un commencement de fermentation);

3° avec des cordes faites avec ces boyaux salés.

Dans les 2 cas, l'action néfaste de la fermentation est très nettement accusée, elle est surtout manifeste pour les boyaux salés qui ont subi une fermentation avancée dans les bacs de trempage.

Cordes n° 6.

| | RÉSISTANCE AU DYNAMOMÈTRE | |
|--------------------------------|---------------------------------|--|
| | Boyaux traités immédiatement | Boyaux dont le traitement a subi du retard |
| Première provenance. | 12 K ^{ss} 8 | 19 K ^{ss} 1 |
| Deuxième provenance | 12 K ^{ss} 9 | 10 K ^{ss} 7 |
| Troisième provenance | 13 K ^{ss} 8 | 9 K ^{ss} 1 |
| Quatrième provenance. | 10 K ^{ss} 4 | 8 K ^{ss} 4 |

Cordes n° 5.

| RÉSISTANCE AU DYNAMOMÈTRE | |
|---------------------------------|---------------------|
| Boyaux traités immédiatement | Boyaux salés |
| 8 K ^{ss} 9 | 3 K ^{ss} 7 |
| 8 K ^{ss} 3 | 5 K ^{ss} 8 |
| 8 K ^{ss} 4 | 6 K ^{ss} 8 |
| 9 K ^{ss} 4 | 7 K ^{ss} 9 |
| 8 K ^{ss} 7 | 3 K ^{ss} 5 |
| 8 K ^{ss} 6 | 7 K ^{ss} 5 |
| 8 K ^{ss} 7 | 5 K ^{ss} 4 |

Tous les contrôles pour rechercher les causes d'une solidité déficiente dans des séries de cordes à raquettes faites avec les boyaux provenant d'un même abattoir ont montré que les cordes des séries incriminées avaient été faites avec des boyaux n'ayant pas été traités immédiatement.

Ces constatations sont donc venues confirmer les expériences de laboratoire : *les boyaux frais fournissent des cordes d'une résistance plus grande et plus constante que les boyaux salés ou fermentés* (1).

1. Il peut arriver qu'une corde de boyaux, secs ou salés, soit plus résistante

b) *Aspect.* — Les cordes de boyaux secs, destinées aux instruments de musique et aux raquettes, ont un aspect moins transparent et moins uniforme et par suite moins plaisant que les cordes de boyaux frais. Cependant, il faut avoir une grande connaissance de la corde ou une grande pratique pour distinguer les deux produits, surtout lorsque l'on a employé à la fabrication de beaux boyaux secs et que le travail a été particulièrement soigné.

c) *Stérilisation.* — La stérilisation des cordes de boyaux frais est



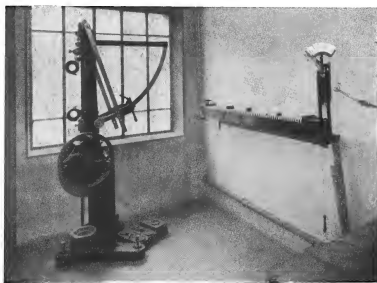
Appareil pour essais de cordes harmoniques.

naturellement plus facile que celle des cordes de boyaux fermentés, secs ou salés. Au cours de la fermentation, les bactéries se sont développées à l'intérieur des tissus, elles y ont sporulé, et sont en partie à l'abri des solutions désinfectantes bactéricides employées au cours du traitement du boyau.

qu'une corde fabriquée avec un boyau frais, mais il faudrait, dans ce cas, pouvoir comparer les matières premières. Si l'on examine des boyaux frais de bêtes ou trop jeunes, ou mal nourries, ou de mauvaise race et au contraire des boyaux secs de beaux et bons moutons, dans ces conditions, l'avantage restera au boyau sec ; mais, à qualité égale, le boyau frais donne toujours un produit supérieur.

Quand on traite des boyaux frais, ces microorganismes existent bien, mais ils ont d'autant moins le temps de pénétrer dans les tissus que le traitement est plus rapide; ils restent à la surface des lanières et sont soumis à l'action des solutions alcalines assez concentrées et d'eau oxygénée à 5 volumes.

La première corde est fortement infectée en profondeur, tandis que la seconde n'est contaminée qu'en surface par le contact des instruments de travail et des mains, contaminations que l'on pourrait singulière-



Dynamomètre pour vérifier la résistance à la traction.

ment diminuer par l'emploi d'un matériel de grès vernissé et d'ouvrières affectées spécialement à cette fabrication.

L'action de l'acide sulfureux, au cours de l'opération du soufrage, suffit pour détruire les microorganismes superficiels, mais elle est impuissante vis-à-vis des bactéries et des spores incluses dans les tissus.

L'installation d'une usine de cordes à catguts est donc souhaitable, nous ajouterons même indispensable.

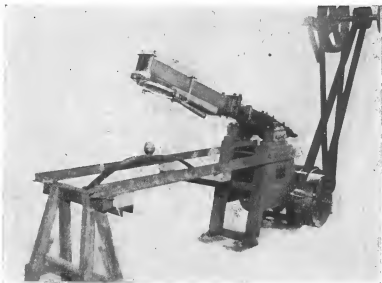
A qui incombe la création de cette usine? Aux pharmaciens? Aux boyaudiers?

A notre avis, le boyaudier est mieux qualifié que le pharmacien pour faire cet aménagement. Il connaît parfaitement le milieu des abat-toirs avec lequel il faut composer et il possède déjà le personnel chargé du ramassage des boyaux.

Les contrats d'achat des boyaux ne se limitant pas aux seuls intestins de mouton, que ferait le pharmacien avec les autres boyaux : bœuf, cheval, etc. ? Créer une boyauderie (1) ou s'entendre avec un boyaudier pour lui céder les matières premières dont il ne saurait que faire.

L'instabilité de cours suivant les arrivages de moutons permet difficilement d'établir un prix stable de la corde si l'industrie ne traite que le boyau de cet animal.

L'usine de cordes à catguts ne se conçoit donc que dans le cadre d'une



Appareil pour essais de cordes à raquettes.

boyauderie, sous la forme d'un atelier distinct, parfaitement aménagé et assez éloigné des autres. Les boyaux de moutons fraîchement récoltés seraient amenés à cet atelier où ils seraient traités très rapidement. Les jours de grand abatage, le surplus serait envoyé aux ateliers préparant les produits destinés à la charcuterie (2). Le boyaudier serait alors maître de régulariser le travail de l'atelier à catguts dans les meilleures conditions et sans aucune perte de matière première.

Les boyaudiers français pourraient réaliser cette installation : atelier

1. Il lui faudrait obtenir une autorisation spéciale d'établissement classé de 1^{re} classe, à proximité des abattoirs, autorisation que possède déjà le boyaudier.

2. D'autre part, les parties antérieure et surtout postérieure de l'intestin, sur une longueur de 2 mètres, de moindre qualité pour la fabrication de la corde, sont souvent séparées et rejetées; elles sont utilisées pour la charcuterie.

séparé avec matériel facile à tenir propre, voire même facile à stériliser par des lavages avec des liquides antiseptiques, personnel spécialement affecté au travail des boyaux frais. Elle nécessiterait une mise de fonds assez importante il est vrai, et une surveillance continue pour la mise en marche de la fabrication.

Ces usines pourraient même installer un contrôle bactériologique permanent de leur fabrication, analogue à celui que nous avons indiqué et que nous employons couramment pour vérifier nos cordes (*).

De cette façon, le boyaudier pourrait suivre de près sa fabrication, en



Laboratoire d'essais chimiques et bactériologiques.

voir immédiatement les défauts et les rectifier au fur et à mesure qu'ils s'imposent.

Ce contrôle peut parfaitement être installé sans dépasser les possibilités d'une telle industrie. De grandes firmes comme l'*Industrie du boyau*, qui ont des appareils délicats pour vérifier la résistance, la justesse des cordes harmoniques et des cordes de tennis, des laboratoires où l'on fait couramment des analyses chimiques délicates, des coupes histologiques pour étudier l'action des composés chimiques sur les tissus, pourraient faire ces essais bactériologiques.

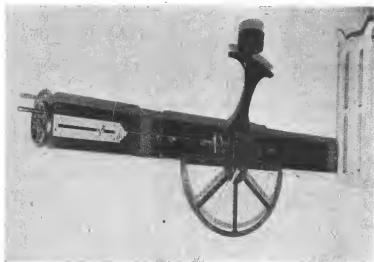
Les autres boyauderies feraient certainement le même effort si elles voulaient se spécialiser dans la fabrication de la corde à catguts.

1. Goris et Liot. Sur le contrôle des cordes à catguts. *Ann. Inst. Pasteur*, 1932, 48, p. 636-648.

Si cette usine et ce contrôle n'existent pas, — et c'est là un point délicat à traiter — la faute en est peut-être à la concurrence que se font les laboratoires pharmaceutiques.

Le catgut est vendu à un prix peu rémunérateur, et les boyaudiers, sollicités de livrer des cordes toujours à meilleur prix, sont obligés d'inclure cet article dans la fabrication courante des cordes, afin d'éviter les frais d'une installation spéciale.

Alors que pour les cordes harmoniques et les cordes à raquettes la



Dynamomètre pour la résistance à la traction sur nœuds.

clientèle exige de grandes qualités sans s'occuper du prix, il n'en est pas toujours de même pour la corde chirurgicale.

Il semble pourtant que le prix d'une ligature, qui n'entre dans le coût total d'une opération que pour une somme infime, ne devrait pas intervenir et que la concurrence pourrait s'exercer sur tout autre accessoire de chirurgie.

CONCLUSION

On doit obtenir des industriels spécialisés dans le traitement des boyaux l'installation d'une usine uniquement affectée à la préparation de la corde à catguts, en les soumettant à certaines obligations et à un contrôle :

- 1° Obligation de faire la corde à catguts avec des boyaux frais ;
- 2° N'accorder l'autorisation de fabriquer qu'après vérification de l'installation ;

3° Soumettre l'usine à une inspection sérieuse par la Faculté de Pharmacie, pour s'assurer que le fabricant reçoit les quantités nécessaires des boyaux frais et les utilise, à l'exclusion des boyaux secs, pour la préparation du catgut.

Les moyens de déceler si une corde a été faite avec des boyaux frais ou des boyaux secs seraient à étudier; nous n'ignorons pas d'ailleurs qu'ils seront difficiles à établir.

Du fait d'une installation spéciale, le prix du catgut sera légèrement augmenté, surtout au début, mais nous sommes convaincu que très rapidement il ne sera pas de beaucoup supérieur au prix actuel.

Professeur A. GORIS.

Nous remercions la Société « l'Industrie du boyau » qui a obligeamment mis à notre disposition les clichés illustrant cet article. A. G.

La racine de salsepareille indigène.

Le genre *Smilax*, riche de trois cents espèces, est représenté en France par la seule salsepareille rude, *Smilax aspera* L. Elle ne s'y trouve que dans les départements méditerranéens et sur le littoral du golfe de Gascogne, de la Vendée à la Bidassoa. L'aire de cette Liliacée couvre d'ailleurs toute la région méditerranéenne, la débordant à l'ouest sur les côtes atlantiques et plus largement à l'est jusqu'à l'Abyssinie et à l'Inde.

C'est la *Zarzaparilla* (vigne épineuse) des Espagnols, la *Carçaparilla* des Portugais. A la découverte de l'Amérique, ce nom passa, en raison de l'identité du port, aux espèces congénères américaines. La grande réputation qu'eurent bientôt certaines de ces dernières dans l'ancien Monde, comme sudorifiques et antisypilitiques, fit passer ce nom ibérique dans toutes les langues d'Europe : ainsi devint-il en français « salsepareille ».

La vogue des salsepareilles américaines fit qu'on se demanda si leur sœur européenne n'aurait pas les mêmes vertus. CHARLES DE L'ÉCLUSE, FALOPPE la prônent à la fin du XVI^e siècle. Elle prend rang dans le commerce, surtout sous le nom de salsepareille d'Italie ou de Marignan (1); celui de salsepareille d'Espagne était alors réservé à la drogue américaine importée par l'Espagne. Par la suite, beaucoup d'auteurs ne la mentionnent pas et certains n'y voient qu'une bien mauvaise sorte, tels

1. POMER écrit Marignan dans le texte, Marahan dans la légende de la figure (qui ne représente d'ailleurs pas le *Smilax aspera*). Marahan ou Maranhaô étant le nom d'une ville et d'une province du Brésil, il semble que cette épithète devait primitivement s'appliquer à une racine américaine. Des commerçants n'auraient-ils pas alors usé et mésusé de la consonance entre Marahan et Marignan ?

LÉMERY et POMET en France. Cependant, elle devait avoir, au XVI^e siècle, un petit regain de notoriété : en 1813, JÉGER soutient à Strasbourg une thèse de médecine où il conclut à l'excellence de son action antisypilitique ; peu après, elle figure dans la Pharmacopée espagnole (4^e édit., 1817), plus tard dans la portugaise (3^e édit., 1876) ; elle est décrite et indiquée dans maint ouvrage de matière médicale, ainsi le *Dictionnaire* de MÉRAT et DE LENS, le *Traité* de PLANCHON et COLLIN.

De nos jours, si HIMMELBAUR cite le *Smilax aspera* parmi les plantes médicinales récoltées en Grèce, on la tient surtout en Europe occidentale pour un substitut frauduleux des salsepareilles américaines (P. MOREL). Pour certains, c'est elle qui fournirait la « salsepareille d'Espagne » actuelle, trop souvent offerte par la droguerie. Mais la structure de cette dernière est franchement différente de celle de la racine de salsepareille rude (P. MOREL, MARTIN-SANS, HÉRAIL et MÉLIS) et WEILL a pu établir qu'il s'agissait en réalité de la racine de palmier nain, *Chamærops humilis*.

La salsepareille rude est une plante grimpante qui ressemble peu ou prou à un liseron par ses feuilles pétiolées à limbe atténué au sommet, élargi et généralement cordé à la base. Mais ces feuilles sont coriaces, persistantes et munies de vrilles pétiolaires. De plus, des aiguillons arment sa tige ainsi que le bord des feuilles et leur nervure principale ; nombreux chez le type, ils sont plus rares et à peu près absents de la feuille dans la variété *mauritanica*, aussi répandue en France que le type. Ces caractères expliquent les appellations vulgaires « liseron épineux », « smiguet piquant », qu'on donne parfois à notre salsepareille.

Dans ce qui suit, nous nous occuperons exclusivement de ses parties souterraines sous le point de vue matière médicale. On trouvera dans le travail de l'un de nous des données d'ensemble.

MORPHOLOGIE EXTERNE

L'appareil souterrain est formé d'une souche assez épaisse, divisée, irrégulière, émettant vers le haut un faisceau de tiges aériennes, et surtout de quelques rhizomes, qui se développent horizontalement sur le côté de la souche et de nombreuses racines qui s'en détachent vers le bas.

Les rhizomes peuvent atteindre jusqu'à plusieurs mètres de long. Ils jouent le rôle de stolons, formant de nouvelles souches de place en place. Ils sont noueux ; les entre-nœuds, longs de quelques centimètres, 4 à 6 dans nos exemplaires, sont épais de 4 à 6 mm. ; leur surface est blanchâtre et lisse, sauf quelques courts sillons formant des lignes brunes. Les nœuds portent des écailles alternes distiques, largement embrassantes, membraneuses et brunâtres. A l'aisselle de ces dernières prennent naissance des racines adventives qui les traversent pour aller au sol. A leur extrémité, les rhizomes prennent souvent une teinte rosée.

SEIGNETTE a observé leur tubérisation (jusqu'à 5 cm. d'épaisseur), mais les plus épais que nous ayons nous-mêmes rencontrés atteignaient à peine le centimètre.

Ce sont ces rhizomes qui ont dû autrefois être utilisés comme salsepareille d'Europe. Ainsi s'expliquerait ce qu'écrivit PONET de « la grosse



FIG. 1. — Racines de *Smilax aspera*. A droite, racine jeune avec l'écorce fragile, détachée dans la région distale; au milieu, racine vieille décortiquée montrant une troncature terminale; à gauche, racine décortiquée, avec radicelles à la base, portant une extrémité jeune, charnue, née latéralement et elle-même formée de deux tronçons successifs.

salsepareille bâtarde ou de Marignan... plus propre à allumer du feu que d'être employée en médecine et qui ressemble plutôt à du sarment qu'à de la salsepareille ».

Les racines de *Smilax aspera* comprennent : d'une part, les racines et radicelles jeunes, blanchâtres et tendres, que l'on ne peut bien observer

que si l'on extrait les organes souterrains avec quelque précaution; d'autre part, les parties susceptibles de constituer la drogue : racines vieilles, brunes, dures, portant çà et là des radicelles brunes aussi et assez tenaces.

Les racines jeunes forment, sur une longueur de 10 à 20 cm., des

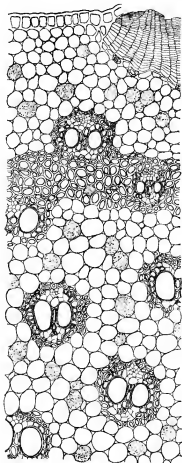


FIG. 2. — Coupe transversale du rhizome de *Smilax aspera*. En pointillé les cellules à tanin.

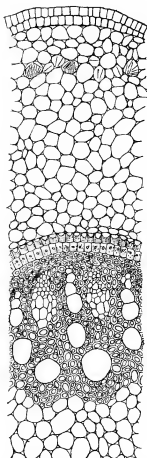


FIG. 3. — Coupe transversale de la racine jeune de *Smilax aspera*. Par exception les cellules endodermiques ont leur lumen à peu près central.

portions terminales blanchâtres, à coiffe brune, relativement renflées (jusqu'à 4 à 5 mm., plus larges en effet que les racines vieilles), charnues, rigides, très cassantes, par suite le plus souvent rompues quand on déterre sans ménagement. Pas de zones nettes à poils absorbants, mais seulement parfois des plages à rugosités courtes. Assez souvent

ces racines jeunes ne sont pas exactement terminales, mais naissent latéralement immédiatement en arrière d'une extrémité tronquée.

Par rare exception on peut rencontrer des racines jeunes d'un autre type : plus minces que les précédentes, molles et non cassantes, à zone pilifère bien développée, donc de morphologie normale.

Les radicelles jeunes forment des touffes peu fournies à la base des souches ou sur les vieilles racines. Nées et ramifiées à angle droit, elles ont un aspect articulé, formées de petits segments blanchâtres, un peu boudinés et rigides, cassants sur la périphérie avec un médullium plus tenace. Surface rugueuse çà et là, mais exceptionnellement réellement pilifère.

La morphologie particulière des racines jeunes renflées et des radicelles est due à la présence d'un champignon endophyte dans leur écorce.

La drogue formée par les racines et radicelles âgées de *Smilax aspera* est d'un aspect tout différent des salsepareilles américaines, comme PLANCHON et COLLIN l'ont sommairement relevé. D'après nos échantillons (Pyrénées-Orientales, Aude, Jardin botanique de Toulouse), voici la description qu'on peut en donner :

Racines rigides plus ou moins tortueuses, pouvant avoir plusieurs décimètres de long, minces et d'épaisseur irrégulière, larges en moyenne de 1 mm. 5 à 2 mm., dépassant rarement 2 mm. 5, avec parfois une extrémité un peu renflée et tronquée. Surface d'abord recouverte d'une pellicule grise ou gris jaunâtre, ridée ou plissée, très mince (0 mm. 1 à 0 mm. 2), se desquamant très aisément et laissant voir alors la partie sous-jacente brun cannelle, lisse. Consistance dure, ligneuse à la périphérie. Cassure nette montrant un liséré périphérique brun et ligneux, une partie centrale blanche, amylacée. Certains fragments portent des radicelles très grêles, nées et ramifiées à angle droit, les unes réduites à leur médullium sous forme de filaments bruns assez tenaces, larges de moins de 0 mm. 1; les autres encore pourvues d'une écorce blanchâtre qui se détache très aisément.

STRUCTURE ANATOMIQUE

La structure des rhizomes est celle de nombreuses tiges de Monocotylédones : épiderme fortement cutinisé (faisant place à du suber avec éléments scléreux sous-jacents, au niveau des ponctuations brunes); parenchyme cortical étroit; anneau scléreux englobant complètement ou non des faisceaux cribro-vasculaires; enfin, vaste parenchyme fondamental central avec plusieurs dizaines d'autres faisceaux à gaine scléreuse et bois en T.

En ce qui concerne les racines, nous nous arrêterons surtout à la structure définitive, ne signalant certains détails du développement qu'autant qu'ils se relient à des dispositions finales et les expliquent.

Deux caractères anatomiques saillants marquent cette structure :

résorption de la partie externe de l'écorce; formation d'une gaine de revêtement spéciale aux dépens des assises corticales profondes.

La résorption de l'écorce a été brièvement indiquée par PLANCHON et COLLIN, et plus tard par MOREL. Par contre, VANDERCOLME et TICHOMIROW ne la mentionnent pas; sans doute l'ont-ils tenue pour accidentelle et, par suite, négligée. Quant à nous, nous l'avons observée chez tous les nombreux pieds de salsepareille dont nous avons examiné les racines.

L'écorce, d'abord riche en amidon et en oxalate (raphides), ne montre jamais apparence de formation d'hypoderme sous l'assise subéreuse (*épipléma* des salsepareilles officinales). Infectée jeune, à quelques centimètres du sommet, dans un secteur de ses assises périphériques, par un champignon endophyte, on voit dès lors se résorber le contenu cel-



FIG. 4. — Endoderme jeune d'une racine charnue de *Smilax aspera* avec plissements subérisés et apparition des épaississements en U. Au-dessus, assise sus-endodermique avec ses épaississements.

lulaire : d'où flétrissement, puis réduction en une mince pellicule signalée plus haut et desquamation. MOREL a attribué cette mortification à l'absence de cellules endodermiques de passage; or, ces dernières, on va le voir, existent au début, et c'est au contraire la mortification de l'écorce qui provoque leur disparition finale.

Par réaction, l'endoderme et les assises sus-endodermiques se transforment en un manchon protecteur. TICHOMIROW a signalé ce qu'il appelle le dédoublement de l'endoderme et insisté sur le polymorphisme de structure de ces deux assises, polymorphisme qu'on peut relever « non seulement dans une seule et même racine, mais aussi dans une seule et même coupe ». Mais il n'a pas suivi le développement, n'a pas vu l'origine de cette diversité de forme et de ce qu'il nomme, à tort, le dédoublement de l'endoderme.

Ce dernier présente tout d'abord des plissements cutinisés sur les parois radiales, puis des épaississements en U débutant sur la paroi interne et progressant sur les côtés. Le lumen se réduit progressivement et est le plus souvent rejeté vers la paroi externe restée mince. Les épaississements sont incolores (cellulosiques), sans stries concentriques bien visibles et traversés de canalicules peu nombreux. Sauf au stade le

plus âgé et contrairement à ce qu'a indiqué MOREL, il y a des cellules de passage gardant très longtemps leurs parois minces.

Les cellules endodermiques, le plus souvent plus hautes radialement que larges, sont parfois au contraire à peu près carrées ou même étirées tangentiellement, et l'épaississement des parois est variable (polymorphisme de TICHOMIROV). Rarement, la paroi externe peut aussi s'épaissir et la cavité devenir à peu près centrale. Variations explicables par les courbures des racines, mais aussi par des différences de réaction suivant la distance des divers points au secteur occupé par le champignon endophyte.

L'assise sus-endodermique a ses cellules en discordance avec celles de l'endoderme, aussi bien dans le sens longitudinal que dans le sens transversal; ceci (comme aussi l'étude de la différenciation à partir du sommet) ne permet pas de dire qu'il y a réellement dédoublement de l'endoderme. De forme variable, les cellules sus-endodermiques épaississent en U leurs parois internes et latérales, mais plus précocement que les cellules endodermiques; ces parois sont alors brunes (lignifiées), marquées de stries nombreuses et nettes, concentriques (d'épaississement) et transversales (traces des canalicules qui avaient fait suite aux ponctuations primitives).

Par la suite la transformation gagne une ou deux autres assises corticales, donnant en dehors de l'endoderme deux ou trois assises sclérifiées. Ainsi se constitue la gaine protectrice définitive aux dépens des couches corticales profondes.

Dans certaines conditions et peut-être à un stade saisonnier de la croissance de la racine, il semble que la différenciation de cette gaine devienne trop lente pour empêcher la résorption des tissus de s'étendre en profondeur et d'atteindre le cylindre central: d'où la troncature des extrémités signalée à la description morphologique.

Au-dessous de cette gaine, le péricycle est formé de trois assises sclérifiées. Les faisceaux libériens et ligneux alternent normalement sur un seul cercle. Le métaxylème est relativement assez peu développé; aussi, la région centrale forme-t-elle une assez large moelle parenchymateuse amylacée. Les grains d'amidon, ordinairement lenticulaires, sans stries nettement visibles, ont en moyenne 12 à 15 μ de diamètre.

COMPOSITION CHIMIQUE

Le rhizome et la racine de la salsepareille indigène renferment-ils des saponines comme les salsepareilles officinales? FLUCKIGER, OTTEN n'ont pu y déceler de parilline. Il y aurait cependant un peu de saponines d'après WAAGE. Mais il faut reconnaître que la décoction de cette racine mousse très peu, et la recherche microchimique de ces corps ne nous a donné que des résultats nuls avec certains réactifs (SO_4H^2 et alcool à 90°;

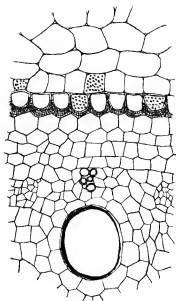


FIG. 5.

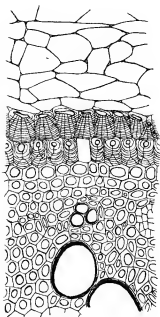


FIG. 6.

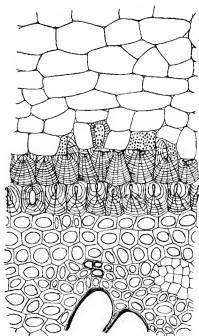


FIG. 7.

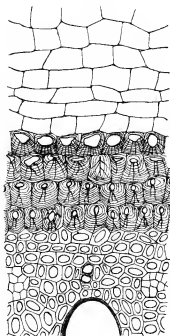


FIG. 8.

FIG. 5, 6, 7 et 8. — Racine de *Smilax aspera* : états successifs de l'endoderme et des assises sus-endodermiques. On remarque en 5 la grande précocité que peut présenter la sclérification sus-endodermique; en 6 la présence d'une cellule de passage.

SO^4H^+ , alcool et FeCl^3 ; SO^4H^+ et $\text{Cr}^3\text{O}^3\text{K}^3$) ou très douteux avec d'autres (méthode de COMBES).

Les saponines, s'il y en a, ne sauraient exister qu'en quantité très minime.

En revanche, comme l'avait vu MOREL pour la racine et comme nous l'avons constaté aussi pour le rhizome, il y a du tanin en abondance. Les réactifs habituels (FeCl^3 , $\text{Cr}^3\text{O}^3\text{K}^3$, réactif de BREMER, etc.) montrent qu'il est contenu dans des cellules spéciales déjà reconnaissables avant réactions par un aspect grenu particulier.

Absence ou presque de saponines, présence de tanin, la composition chimique des organes souterrains du *Smilax aspera* est donc toute différente de celle des salsepareilles officinales.

..

Au total, la racine de salsepareille indigène a des caractères morphologiques et anatomiques très particuliers, surtout du fait de la résorption de son écorce. Celle-ci, cependant, se produit chez d'autres *Smilax*, vraisemblablement chez le *Smilax excelsa* d'Orient, si voisin anatomiquement de l'*aspera* (TICHOMIROV) et en tout cas chez des espèces américaines : sorte de Maracaibo étudiée par VANDERCOLME, sortes boliviennes signalées par HARTWICH. Mais aucune des salsepareilles officinales ne la présente. Aussi la dissemblance d'aspect ne permet-elle pas d'utiliser comme produit de substitution ou d'addition inavouées la racine européenne.

D'autre part, bien qu'HARTWICH ait indiqué qu'en Orient la salsepareille indigène devait être utilisée avant la connaissance des sortes américaines comme « drogue parallèle », la différence de composition chimique ne permet pas d'y voir un produit pouvant effectivement et valablement les suppléer.

Le plus grand intérêt de la racine de *Smilax aspera* reste d'ordre biologique : présence d'un champignon endophyte provoquant la résorption corticale. Cette existence d'une mycorhize endotrophe doit se retrouver chez les autres espèces à racine se desquamant. Cette présence chez le *Smilax aspera* rend aussi vraisemblable que chez les *Smilax* à tubercules, telle la squine, la tubérisation est aussi liée à la présence d'un endophyte, en conformité des travaux de NOËL BERNARD et de MAGROU.

BIBLIOGRAPHIE

- FLUCKIGER et HANBURY. *Histoire des drogues d'origine végétale*, 1878.
 HARTWICH. Ueber *Smilax aspera*. *Schweizerische Wochenschrift für Chemie und Pharmacie*, 1906.
 HARTWICH. Ueber die Sammlung bolivianischer Drogen. I. Zarzaparilla. *Ibidem*, 1909.
 HÉRAIL et MÉLIS. Note sur une fausse salsepareille. *Bull. Sc. pharm.*, 1928, 35, p. 7.

- HÉRAIL et MÉLIS. Au sujet des fausses salsepareilles. *Ibid.*, p. 110.
- HIMMELBAUR. Das Sammeln und der Anbau von Arzneipflanzen, in TSCHIRCH, *Handbuch der Pharmacognosie*, 2^e éd., 1-1, p. 91.
- JAEGER. Dissertation sur les végétaux antisypilitiques et notamment sur les bons effets du Smiguet piquant dans le traitement des maladies vénériennes. *Th. Méd.* Strasbourg, 1813.
- LÉMERY. *Dictionnaire des drogues simples*, 1727.
- LHÉRITIER (G.). Contribution à l'étude du *Smilax aspera* L., *Th. Ph.* Toulouse, 1934.
- MARTIN-SANS (E.). Quelques erreurs dans la récolte, quelques substitutions dans le commerce des plantes médicinales. *Bull. Sc. pharm.*, 1926, **33**, p. 21.
- MARTIN-SANS (E.). Mycorhize endotrophe du *Smilax aspera* L. Communication à la *Soc. d'hist. nat. de Toulouse*, 1928, et in *Titres et travaux scientifiques*, 1930.
- MÉRAT et DE LENS. *Dictionnaire universel de Matière médicale et Thérapeutique générale*, 1834.
- MOREL (P.). Salsepareille (Travail du laboratoire de matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris). *Annales des falsifications*, 2^e ann., 1912, p. 468-473.
- OTTEN. Untersuchungen der Sarsaparillen. *Inaug. Dissert.* Dorpat, 1876.
- PLANCHON (G.) et COLLIN (E.). *Les drogues simples d'origine végétale*, 1893, 1.
- POMET. *Histoire générale des drogues*, 1694.
- SEIGNEITZ. Recherches sur les tubercules. *Rev. gén. de Botanique*, 1889.
- TICHOMIROV. Zur Kenntniss des Wurzelbaues von *Smilax excelsa* L. der Transkaukasiens, Salsaparilla Ekale der Iberier, mit der *Smilax aspera* L. verglichen. *Bull. Soc. imp. des Naturalistes de Moscou*, 1912.
- VANDERCOLME. Histoire botanique et thérapeutique des salsepareilles, *Th. Méd.* Paris, 1870.
- WAAGE. Die Verbreitung der Saponinartigen Stoff in Pflanzenreiche. *Pharmac. Centralhulle*, 1892, **33**, p. 672.

E. MARTIN-SANS,

Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse.

G. LHÉRITIER,

Docteur en pharmacie.

Nouvelles observations sur la mitrinermine.

Aidé de ses collaborateurs et de ses élèves, M. le professeur EM. PERROT s'est attaqué depuis plusieurs années à l'étude des Rubiacées africaines auxquelles les populations indigènes attribuent des propriétés fébrifuges. Le *Mitragyna inermis* O. Kuntze (= *M. africana* Korthals) étant une de celles-ci, notre maître s'est activement employé à obtenir, de ses correspondants, des écorces de cette plante susceptibles d'une identification botanique certaine et recueillies en quantité suffisante pour qu'on en pût aborder fructueusement l'étude chimique.

C'est donc aux efforts de M. le professeur PERROT que nous devons d'avoir pu disposer de plus de 30 K^{os} d'écorces de *M. inermis* qui avaient été récoltées aux environs de Mopti (Soudan français), par M. MAMADOU KEITA et qui avaient été expédiées par ce dernier au Laboratoire de

Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris en même temps que quelques inflorescences feuillées prélevées sur les arbres mêmes dont provenaient lesdites écorces. Ayant réussi à extraire de ces écorces un alcaloïde qui diffère de tous ceux qu'on a trouvés dans les différentes espèces de *Mitragyna* étudiées jusqu'à ce jour, nous l'avons désigné sous le nom de *mitrinermine* et en avons fait connaître les principaux caractères dans une courte note que M. le professeur DELÉPINE a bien voulu communiquer récemment à l'Académie des Sciences (¹).

C'est pour compléter cette note que nous nous proposons de faire connaître aujourd'hui, d'une part les valeurs numériques qu'ont fournies les microanalyses de la mitrinermine, d'autre part les caractères différentiels qui éloignent cet alcaloïde de tous ceux qu'on a extraits des différentes espèces du genre *Mitragyna*.

Voici donc tout d'abord les résultats analytiques qui s'accordent avec la formule $C^{18}H^{18}N^2O^4$ et avec la présence de deux méthoxyles dans la molécule de la mitrinermine.

Détermination de la teneur en H et en C.

| MILLIGRAMMES d'alcaloïde utilisés | MILLIGRAMMES d'H ² O obtenus | MILLIGRAMMES de CO obtenus | TENEUR en H pour 100 | TENEUR en C pour 100 |
|--|---|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 4,270 | 2,79 | 10,81 | 7,31 | 69,05 |
| 4,073 | 2,68 | 10,33 | 7,36 | 69,17 |
| 4,246 | 2,86 | 10,72 | 7,34 | 68,86 |
| 4,184 | 2,82 | 10,545 | 7,54 | 68,73 |
| | | | Moyenne : 7,43 | Moyenne : 68,95 |
| Calculé pour la formule $C^{18}H^{18}N^2O^4$ | | | 7,34 | 68,70 |

Détermination de la teneur en N (micro-méthode de DUMAS).

| MILLIGRAMMES d'alcaloïde utilisés | P | T | V | TENEUR en N pour 100 |
|--|-----|-----|-------|-------------------------|
| 4,358 | 760 | 19* | 0,281 | 7,54 |
| 5,460 | 754 | 22* | 0,358 | 7,53 |
| 5,618 | 750 | 22* | 0,368 | 7,48 |
| | | | | Moyenne : 7,51 |
| Calculé pour la formule $C^{18}H^{18}N^2O^4$ | | | | 7,29 |

Détermination du poids moléculaire d'après la méthode de RAST.

| MILLIGRAMMES de substance employés | MILLIGRAMMES de camphre utilisés | Δ^c | CONSTANTE | POIDS MOLÉCULAIRE |
|--|--|------------|-----------|-----------------------|
| 0,563 | 7,877 | 6°2 | 3,990 | 460 ± 10 pour 100 |
| Calculé pour la formule $C^{18}H^{18}N^2O^4$ | | | | 385 |

1. RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. Sur un nouvel alcaloïde des *Mitragyna*, la mitrinermine. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, p. 387.

Détermination des groupements méthoxyles (micro-méthode de ZEISEL).

| MILLIGRAMMES de substance employés | MILLIGRAMMES d'AgI obtenus | OCH ³ POUR 100 |
|--|----------------------------------|---------------------------|
| 4,531 | 5,405 | 15,76 |
| 5,037 | 6,06 | 15,89 |
| Moyenne : 15,82 | | |

Calculé pour la présence de deux méthoxyles. 16,14

Comparons maintenant les caractères de la mitrinermine à ceux qui ont été attribués aux différents alcaloïdes des *Mitragyna* par les auteurs qui les ont isolés et décrits.

De l'alcaloïde amorphe qui a été extrait des écorces envoyées à M. le professeur PERROT sous le nom de Diou et dont LARRIEU (*) a fait une étude chimique sommaire, l'alcaloïde par nous isolé se distingue très facilement, en particulier parce qu'il possède un point de fusion beaucoup plus élevé (215-216° au lieu de 115-116°) et parce qu'il ne colore pas le réactif de FRÖHDE.

De la mitraphylline isolée par MICHELS et ses collaborateurs (**) d'écorces de *Mitragyna stipulosa* O. Kuntze (*M. macrophylla* Hiern), la mitrinermine s'éloigne par ses valeurs analytiques (C 68,95 % au lieu de 66,93 %; H 7,43 % et non 6,25 %; N 7,51 % non point 10,65 %) et par son point de fusion (215-216° et non 262-263°).

De la mitraversine que FIELD (†) a trouvée dans les feuilles de *M. speciosa* Korthals, l'alcaloïde cristallisé du *M. inermis* s'écarte à la fois par son point de fusion (215-216° et non 237°) et par sa formule (C²²H¹⁹N³O⁴ non point C²²H¹⁶N³O⁴).

Quant à la mitragynine que FIELD (†) a extraite des feuilles de *M. rotundifolia* O. Kuntze (= *M. diversifolia* Haviland), l'alcaloïde par nous préparé paraît n'avoir rien de commun avec elle. La mitragynine est en effet un corps amorphe de formule C²²H¹⁹NO³ qui fond à 102-106°, renferme trois groupements méthoxyles et donne (‡), avec le réactif de FRÖHDE, une coloration orangée, jaune orangé passant au vert rabattu, puis finalement à une nuance intermédiaire entre le vert rabattu et le bleu vert également rabattu.

Enfin, on ne peut confondre notre alcaloïde avec celui que M. LAR-

1. P. LARRIEU. Deux *Mitragyna* africains, le Bahia (*M. macrophylla* Hiern) et le Diou (*M. africana* Korth.). Étude botanique, chimique et pharmacodynamique. Thèse Doct. Pharm., Paris, 1930.

2. L. MICHELS et LEROUX. Bull. Acad. Méd. de Belgique, 1925, 5^e s., 5, p. 403-418.
— L. MICHELS et E. DELVAUX. Journ. de Pharm. de Belgique, 1931, 13, p. 719-723.

3 et 4. E. FIELD. Journ. of the chem. Soc., 1921, 119, p. 887-891.

5. RAYMOND-HANET et MIL AT. Bull. Sc. Pharm., 1933, 40, p. 593-600.

RIEU (1) a trouvé dans les écorces de *M. stipulosa* O. Kuntze (= *M. macrophylla* Hiern), car il possède un point de fusion toujours identique et des valeurs analytiques très différentes.

RAYMOND-HAMET.

L. MILLAT.

La valeur alimentaire de quelques poissons de la Méditerranée et des cours d'eau qui s'y jettent.

[Suite et fin (2).]

Ces variations sont-elles scientifiquement explicables? Oui, si l'on veut bien examiner le problème sous son aspect biologique le plus large. Alors que nous possédons une documentation précise sur la composition chimique de la viande des animaux de boucherie, documentation qui nous permet sans subtilité outrancière de séparer celle du veau de celle du bœuf, celle de l'agneau de celle du mouton, individus semblables sacrifiés à des époques différentes, doit-on s'étonner que des espèces fort disparates se comportent diversement et que le métabolisme des substances tant organiques que minérales soit amplement modifié? Puisque l'âge à lui seul est un facteur suffisant, pour peu que s'ajoutent d'autres conditions telles que la race, le plan de nutrition, la dépense dynamique ou les exigences de la procréation, la nature du milieu, comment concevoir que de tels éléments soient sans répercussion sur la constitution physicochimique des tissus? Surtout cette notion de milieu envisagé sous son angle concret suffit à jeter une vive lueur sur bien des points litigieux et inexplicables! Les constituants de l'air sont moins nombreux, et sous un autre état que ceux de l'eau et les infiniment petits chimiques bien plus répandus dans l'eau de mer que dans l'eau douce. La population potamique végétale et animale puise dans le milieu ambiant tout ce qui lui est nécessaire. Les poissons marins médiocrement omnivores ou carnassiers avérés absorbent et éliminent des quantités considérables de chaux et de silice bien supérieures à celles prélevées par leurs congénères d'eau douce. Des halogènes, des métalloïdes et des métaux rares, absents de l'eau ordinaire, entrent dans la composition des algues, des coquilles et des carapaces d'organismes marins, du plancton notamment, c'est-à-dire indirectement dans la nourriture des animaux qui nous occupent où, en proportions infinitésimales, nous les trouvons en

1. LARRIEU. *Loc. cit.*

2. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, juillet 1934, 41, p. 419.

réserve. Malheureusement, ils sont très souvent localisés dans les viscères et les humeurs, et échappent pour cela à la consommation.

Nous précisons la nature d'une viande pendant que nous disons simplement : le poisson, alors que, du seul point de vue physico-chimique, il y a moins de différence entre la chair d'un mouton et celle d'un cheval, entre celle d'un coq et celle d'un canard, qu'entre la partie comestible d'une truite et celle d'une carpe, hôtes d'un même habitat, entre le tissu musculaire d'un percidé d'eau douce et celui d'un percidé marin, mieux encore, entre deux filets d'un même poisson migrateur, le saumon, par exemple, selon qu'il est pêché en mer ou en rivière.

Donc la nature du milieu d'abord, l'alimentation ensuite, aussi l'âge de l'animal, ses dimensions, sa sédentarité et ses exigences vitales, l'étendue de ses déplacements et l'époque de pêche d'autant mieux s'il s'agit d'une espèce euryhaline, sont autant de facteurs qui influencent à un titre non négligeable la teneur en matières organiques utiles et, à un degré supérieur, moins la qualité, que le pourcentage des constituants minéraux. Nous avons à peu près tout à apprendre dans ce domaine. Un plan de labeur s'impose et les investigations devraient au début se localiser à des espèces dont la biologie est particulièrement bien connue, le saumon précisément. Sans en étendre systématiquement les conclusions à d'autres groupes de poissons, nous saurions au moins quelle est la nature et l'ampleur de ces variations physico-chimiques et nous pourrions espérer mettre en relief les facteurs qui les régissent.

Sur les substances albuminoïdes et les vitamines, quelques mots avant de terminer la première partie de cet exposé. Étudiées par les auteurs américains notamment, les protéines des poissons sont complètes en ce sens qu'elles contiennent presque tous les amino-acides exigés pour la croissance et l'entretien du corps. Un seul manque, la glycine; encore peut-il être obtenu par la dislocation moléculaire d'autres acides aminés. Sa présence n'est d'ailleurs pas indispensable. Ces protéines analysées ont montré une grande richesse en tyrosine, tryptophane, lysine, arginine et histidine. La constatation d'un pourcentage élevé de ces trois dernières est particulièrement remarquable, car ces amino-acides manquent ou ne se trouvent qu'en trop faible quantité dans beaucoup de protéines végétales. Enfin, par leurs qualités nutritives, les protéines des poissons apparaissent supérieures à beaucoup de phyto-albumines et égales aux protéiques de la plupart des autres viandes. Ajoutons qu'elles sont facilement et complètement digestibles.

Certains poissons contiennent des vitamines, point toujours dans les

portions habituellement consommées. Parmi les vitamines lipo-solubles, la vitamine A ou vitamine de croissance et la vitamine D ou vitamine antirachitique; parmi celles hydro-solubles, la vitamine B ou vitamine antinévrétique.

Par sa carence en hydrates de carbone, le poisson est un aliment incomplet, mais sa grande valeur alimentaire ressort de sa teneur en matières organiques utiles, de la diversité et de la richesse de ses substances protéiques, de sa gamme variée de constituants minéraux, et aussi de la présence de vitamines. Nourriture de premier ordre qui, pour faire bénéficier le corps humain du maximum d'avantages, doit offrir toutes garanties de fraîcheur. Nous devons donc examiner la nature et l'origine des graves désordres que provoque l'ingestion de poissons toxiques, cette toxicité relevant d'ailleurs de causes multiples.

Les inconvénients résultant de la consommation du poisson quelle que soit leur gravité dépendent soit d'un poison spécifique permanent ou temporaire (poissons vénéneux), soit de parasites ou d'une toxine microbienne (poissons atteints d'affections parasitaires ou infectieuses), soit de poissons ni vénéneux ni malades mais en voie de putréfaction (poissons avariés).

Le poisson est d'ordinaire mangé mort et cuit! Précision indispensable puisqu'une communication récente à la Société de Pathologie exotique nous apprend que les Indochinois consomment crus de petits poissons et que l'ubiquiste poisson rouge, *Carassius auratus*, est même mangé vivant lorsque ses dimensions le permettent. Il est clair que la généralisation de semblables pratiques étendrait singulièrement le champ des investigations et que la plupart des poissons venimeux par le contenu de leurs glandes spéciales ou dangereux par leur sérum sanguin seraient responsables d'intoxications nombreuses et graves pour peu que leurs toxines soient au contact des muqueuses érodées de l'appareil digestif. Comment d'ailleurs ne le seraient-elles pas par le jeu des épines traumatisantes et térébrantes? Mais, dans les conditions habituelles qui sont celles où nous nous plaçons, le fait n'est pas à retenir, une cuisson correcte détruisant les ichthyotoxines.

Echappent donc à notre étude les poissons dont un appareil venimeux, plus ou moins perfectionné, avec poche sécrétrice et organe vulnérant, appartient, selon la classification de M^{me} PHISALIX, à l'un des trois types anatomiques :

1° Épines venimeuses en forme d'aiguille, pourvues de deux sillons, qui logent chacun une glande venimeuse polycellulaire, avec ou sans canal excréteur (vives et rascasses);

2° Épine venimeuse canaliculée en relation avec une glande acineuse située à sa base;

3° Épines osseuses très fortes, en forme de lame courbe, à surfaces latérales convexes, à bords antérieur et postérieur dentés, portant sur chaque face une glande polycellulaire en nappe.

Bien que digne de remarque, peut n'être pas retenue la toxicité de la bile et du sérum des poissons à sang toxique : lamproie, torpille et raie, tanche et carpe, thon, anguille, congre et murène, etc. Humeurs et organes nuisibles ne sont pas toujours consommés; la cuisson à une température convenable détruit partiellement l'agent d'envenimation. De plus, le suc gastrique, vraisemblablement par protéolyse chlorhydrique, et la bile humaine exercent aussi une fonction antitoxique selon un mécanisme qu'il reste d'ailleurs à déterminer. Enfin, quoique sans intérêt direct, la putréfaction agirait dans le même sens.

Mais il est de certains animaux comme de beaucoup de plantes qui sécrètent physiologiquement des produits toxiques de composition constante dont l'ingestion engendre des troubles, les uns bénins, les autres graves, souvent mortels, toujours identiques, encore qu'intervienne une susceptibilité individuelle. Pourquoi dénierait-on à quelques poissons la faculté de produire par exemple des substances alcaloïdiques semblables à celles élaborées par d'autres groupes, comme la cantharidine des mylabres et des méloés? Il existe par conséquent des poissons vénéneux qui, lorsqu'on les consomme, donnent lieu à des accidents que les mêmes symptômes caractérisent. A cette intoxication, assez fréquente dans les régions chaudes, l'on a donné le nom de *ciguatera*. Les poissons toxicophores se recrutent parmi les familles les plus éloignées, dans les genres les plus divers; les mieux connus sont les *Tetrodon* des eaux tropicales et subtropicales. Si l'élaboration physiologique est la source la plus évidente du poison, d'autres causes peuvent être rendues responsables de sa formation depuis l'ingestion d'une nourriture vénéneuse, le contact d'appâts toxiques, jusqu'à la vie en un milieu pollué, insuffisant pour entraîner la mort de l'hôte, mais propice à une diminution de sa résistance et à des perturbations fonctionnelles corrélatives. Cependant, les intoxications observées dans nos pays d'Europe occidentale ne procèdent qu'exceptionnellement d'une telle origine.

Autrement fréquents sont les accidents d'ichthyosisme reconnaissant une pathogénie parasitaire ou infectieuse, une contamination *post mortem*, c'est-à-dire dans tous les cas une toxicité acquise, un caractère morbide exogène.

Le contrôle sanitaire élimine les sujets atteints de maladies générales

et de cause indéterminée, savoir infiltration et dégénérescence musculaire, amaigrissement et cachexie, ascite, ictère et anémie, malformations osseuses telles les scolioses et les cyphoses, aussi les tumeurs. Les affections bactériennes frappent les poissons avec une grande sévérité et là encore sont retirées de la consommation les espèces révélant des lésions de tuberculose, de furunculose des truites (*Bacterium salmonicida*), de peste rouge des cyprins (*B. cyprinicida*) et des anguilles (*Bacillus anguillarum*), de peste jaune des gardons (*Proteus vulgaris*), de typhus des perches, de micrococcose des goujons, plus généralement de toutes manifestations de septicémies. Les maladies dues à des parasites sont des plus communes et certaines méritent quelque attention du fait que l'homme peut en héberger temporairement les adultes ou les larves, par exemple les plérocercoïdes de *Diphyllbothrium latum*, rencontré dans les organes et la chair de multiples espèces d'eau douce. Bien que l'infestation humaine soit exceptionnelle, l'ingestion du muscle parasité n'est pas exempte de dangers. Des commensaux externes (sangues) ou internes (douve, *Ligula* et *Sanguinicola*), des filaires, des *Ascaris* vivent chez des poissons de mer et d'eau douce où ils donnent naissance à des abcès, des kystes, des néoplasmes, à moins que leur présence ne se traduise par des affections polymorphes, peu localisées : ladrerie, ligulose, etc. Mais les maladies les plus fréquentes (trypanosomiase, tournis des truites, myxoboliase, sphérosporose des tanches, chloromyxose des maquereaux, *pockenkrankheit* des carpes, chilodomiase, diverses psorospermoses, octomitiase, etc.) reconnaissent l'intervention de Sporozoaires : flagellés sanguicoles (*Trypanosoma*) et Myxosporidies (*Myxobolus*, *Leptotheca*, *Ceratomyxa*, *Glugea*, *Myxidium*, *Sphaerospora*, *Chloromyxum*, etc.). Ici, à la différence des viandes de boucherie, les condamnations prononcées par les services sanitaires portent sur le sujet entier, non sur des parties, mais quelles difficultés pour dépister une infection ou une infestation débutante, un état morbide discret, un indice irrécusable d'étiologie et d'activité pathogène, lorsque macroscopiquement le poisson offre tous caractères de fraîcheur et que ses dimensions lui épargnent d'être débité ! Incontestablement, dans la majorité des cas, après une éviscération soignée, la cuisson habituelle à feu nu, par ébullition dans l'eau ou par friture avec les auxiliaires alibiles gras, détruit les germes nuisibles, les stades du parasite, les toxines naissantes; elle devra être d'autant plus prolongée que la pièce sera plus grosse. Car sous couvert d'une alimentation rationnelle, il ne faut pas livrer accès à des risques éminents.

La composition chimique d'une substance alimentaire influe à un point insigne sur la nature de l'avarie, la perte de valeur ou la corruption qu'elle peut subir. Il y a un rapport défini indubitable entre le pourcentage d'eau et le degré d'altération microbienne; plus faible est

la quantité de matière sèche et davantage putrescible est le produit. Comme le poisson contient beaucoup d'eau et qu'il a une teneur élevée en protéines, constituant des plus instables, il s'ensuit qu'il représente une denrée largement périssable.

Cette putréfaction dépend jusqu'à un certain point du cycle vital du sujet, mais davantage encore des méthodes de manipulation après sa capture et de l'époque de mise en circulation. Le pourcentage en poids des saisies globales de poissons, c'est-à-dire pour tous motifs et aussi bien pour la marée que pour l'eau douce, au pavillon de la vente en gros des Halles centrales à Paris, est de 0,30 pour 1927, 0,42 pour 1928, 0,37 pour 1929, 0,44 pour 1930, 0,37 pour 1931, 0,46 pour 1932. Autrement suggestifs sont les mêmes chiffres mensuels : sur une période de cinq années, ils se répartissent ainsi, toujours en pour cent du poids : 0,18 pour janvier, 0,16 pour février, 0,42 pour mars, 0,52 pour avril, 0,56 pour mai, 0,64 pour juin, 0,93 pour juillet, 1,11 pour août, 0,52 pour septembre, 0,27 pour octobre, 0,31 pour novembre, 0,21 pour décembre, ou encore, par saison, une moyenne de 0,18 en hiver, 0,50 au printemps, 0,86 en été, 0,36 en automne. La saisie pour putréfaction intervient pour environ 98,3 %. Le complément, soit 1,7, comprend les condamnations pour maladies, pour défauts de présentation (fermentations, moisissures, cuisson accidentelle, rongement par les rats, souillure et imprégnation par des substances nuisibles ou malodorantes, etc.), aussi pour rancissement, pour éventration et mutilation, pour immersion prolongée, pour trop long séjour en frigorifique.

La chair des poissons est stérile dans les conditions normales, bien que leur revêtement cutané muqueux héberge toujours de nombreux organismes et que leurs œufs soient des adjuvants d'infection. Les signes de décomposition apparaissent immédiatement après la mort; plus précoces chez les sujets atteints d'affections septicémiques et chez ceux, sains à l'origine, qui ont été retirés de l'eau ou ultérieurement décongelés, ils se développent rapidement lorsque le poisson, engagé par ses opercules dans les mailles d'un filet ou inclus dans une nasse ou un autre engin de pêche, reste quelque temps immergé. Les efforts de libération en épuisant l'animal entraînent de la fatigue musculaire et créent un terrain particulièrement favorable à la pullulation des bactéries. La vacuité naturelle du tractus digestif et davantage encore l'éviscération ralentissent la mise en marche de la fermentation putride, l'activité des aérobies. L'état de réplétion du canal alimentaire des sardines, gorgé de copépodes, est responsable de leur rapide décomposition, car ce sont principalement les microbes vivant à l'état normal, dans la cavité intestinale, qui se multiplient intensément et pénètrent les parenchymes limitrophes par les voies sanguine et lymphatique,

mais les érosions et les blessures sont autant de portes d'entrée à l'infection, partant à une détérioration rapide. Le sang peut véhiculer des bactéries qui, au moment de l'agonie surtout, avec les derniers spasmes cardiaques, sont dispersées en des points éloignés et les relais ainsi établis facilitent la lyse tissulaire. Les myomères abdominaux en contact plus direct avec les foyers septiques sont plus riches en microbes que ceux dorsaux. Il n'y a pas d'ailleurs de relation étroite entre la richesse en organismes pathogènes et l'état de fraîcheur, par conséquent avec les signes indubitables de décomposition. Ou plutôt si ce rapport existe, il varie selon l'espèce pisciaire considérée, les uns paraissant sains quoique riches en bactéries, d'autres comme le maquereau, gravement altérés sans témoignage d'extrême pullulation. Pour toutes ces raisons, le petit poisson se détériore plus rapidement que le gros et celui-ci, décapité et privé de ses organes, aussitôt congelé, se montre presque stérile, se comportant au mieux. Toutes circonstances aidant, le poisson de moyenne et d'assez grande taille, sous réserves de fraîcheur et des soins plus haut indiqués, congelé immédiatement, se trouve dans de très bonnes conditions et sa flore bactérienne peut se maintenir inerte ou sans activité appréciable durant plusieurs semaines. Mais, dans tous les cas, le dégel est cause de détérioration rapide. Par ailleurs, nous avons pu constater que le poisson d'eau douce pêché par des moyens prohibés, explosif et toxiques, ne s'altérerait pas moins vite que celui capturé dans les conditions habituelles.

Il nous est maintenant facile de déduire les caractères de cette perte de fraîcheur. Le poisson avarié se reconnaît à ceci :

Un revêtement gluant et terne qui s'oppose à l'aspect brillant et clair du sujet pêché depuis peu ;

Des écailles amorphes cédant sous la pression digitale ;

Des nageoires en éventail fermé, sèches et aux rayons géminés ou réunis rigides et agglutinés ;

Des yeux vitreux, plans et souvent concaves, à pupille indistincte ;

Des branchies lavées, de teinte violet sale, molles et baignées d'une humeur nauséabonde ;

Une chair flasque, n'offrant pas de résistance, conservant l'empreinte d'une pression même discrète; le poisson fait preuve d'une atonie de mauvais aloi et, pris par son centre, a ses extrémités douées de géotropisme positif ;

Un abdomen ramolli, fluctuant, infiltré et visqueux, gonflé et presque toujours marqué d'une grosse tache d'un bleu verdâtre bilatérale, pôles d'un foyer putride; la parésie du sphincter anal livre parfois passage à un intestin macéré, terne, fétide; les lames costales souvent se détachent, toujours aux stades avancés, tandis que les myomères lysés dégagent une odeur infecte, nettement ammoniacale ;

Aux sens, la marchandise se découvre fortement répugnante.

Ces caractéristiques réunies témoignent d'une grave altération, corollaire d'une pullulation microbienne intense où dominent les formes de colibacille du groupe *aerogenes*. Les bactériologues qui, au Canada, se sont livrés à des recherches dans cet ordre d'idées ont isolé et identifié plusieurs dizaines d'organismes appartenant aux genres : *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Serratia*.

Tout ceci s'explique aisément lorsque l'on sait que divers facteurs interviennent et qu'en particulier du moment de pêche à la remise du produit au consommateur, un arrivage de poissons passe par un grand nombre d'intermédiaires; l'on comprend que l'état final de la livraison dépende et du temps écoulé et des soins de propreté et d'emballage apportés par chacun au cours des différentes manipulations.

A côté des intoxications dues au *Proteus* et à l'entérocoque, les empoisonnements alimentaires par le poisson dépendent de deux groupes de bactéries, spécifiquement et cliniquement polymorphes.

Pour le poisson présumé consommé frais, un ichthyosisme de type gastro-intestinal, avec toxine thermostable entérotrope, à l'occasion dermatrope, reconnaissant l'action des salmonelloses (Bacille paratyphique B, B. D'AERTRYCKE, B. DE GÄRTNER).

Pour les poissons conservés, un ichthyosisme de type paralytique, avec toxine thermolabile neurotrope, reconnaissant l'action du *Bacillus botulinus*.

Les ouvrages classiques de bactériologie décrivent les caractéristiques de chacune de ces catégories de microbes et nous n'y insisterons pas ici. Ceux du groupe des salmonelloses sont des anaérobies facultatifs, ne donnant pas de spores, se développant chez l'homme et les animaux et sécrétant une toxine thermostable non seulement chez les organismes qui les hébergent mais aussi dans les milieux extérieurs; une incubation plus ou moins longue correspondant à la multiplication microbienne et à l'élaboration de la toxine signe cette forme d'entérite infectieuse. Ceux du *Bacillus botulinus*, types A et B, agents du botulisme, sont des anaérobies stricts, sporulés, ne se développant pas chez l'homme et les animaux et élaborant une toxine thermolabile, par conséquent peu résistante, seulement dans les milieux extérieurs ou les substances alimentaires. Le poisson n'est donc pas spécialement botuligène.

RÉSUMÉ

La valeur alimentaire de la chair des poissons établie en fonction de ses constituants tant organiques que minéraux a fait jusqu'à maintenant l'objet de peu d'études. Nous avons procédé à l'analyse chimique de 66 espèces, dont 60 marines et 6 d'eau douce.

Les composants organiques ont été dosés selon les méthodes habituelles : l'eau par dessiccation dans le vide, les matières grasses par extraction à l'aide d'éther, les protéines par le procédé KJELDAHL GUNNING, les cendres après incinération au rouge sombre.

Envisagée dans l'ensemble, la composition organique accuse de grandes différences et les pourcentages varient dans les limites ci-dessous : eau, de 63,76 à 83,26, soit 16,74 à 36,24 de substance sèche; cendres, de 0,89 à 1,71; matières grasses, de 0,36 à 14,37; protéines, de 13,52 à 23,17 représentant des valeurs caloriques pour 100 s'échelonnant de 67,42 à 219,98. Compte tenu de la nature du milieu, les différences spécifiques dépendent de divers facteurs dont les principaux sont d'ordre anatomique : variations morphologiques et structurales, ou fonctionnel : alimentation, caractère sédentaire ou migrateur. Mais il existe aussi des différences individuelles se traduisant par des modifications physico-chimiques d'une certaine ampleur, principalement chez les espèces eurythermes et euryhalines; ce sont l'âge, la taille, le sexe et les exigences vitales concomitantes, l'époque de pêche, tous les facteurs susceptibles d'influencer à un titre quelconque le métabolisme et la dépense cinétique et dynamique, le potentiel énergétique du sujet. Nous les trouvons donc des plus éloquentes chez les espèces à étendues de migration vastes dans un même milieu, Clupéidés, sardine et anchois, et Scombridés, maquereau et thon, ou dans des habitats différents, saumon et anguille. Dans tous les cas, l'on note avec l'âge une diminution de la quantité d'eau et une augmentation corrélatrice de celles en matières grasses, en protéines et en cendres, ce qui n'est d'ailleurs pas spécial aux poissons.

A côté des teneurs en eau de l'ordre des 2/3 rarement, presque toujours des 3/4 et parfois davantage du produit frais et en cendres assez constante, deux groupes de substances retiennent plus spécialement l'attention : les albuminoïdes et les graisses. Il y a plus d'hésitation, partant plus d'arbitraire à catégoriser les poissons en raison du pourcentage de protéines, par exemple, moins de 16, 16 à 19, plus de 19. Plus commode est la classification en fonction de la richesse en graisses; elle rejoint sans doute une distribution empirique en poissons lourds et légers, mais n'en est que meilleure. Nous l'établissons ainsi :

Poissons maigres ou légers jusqu'à 2,5 % de matières grasses avec la plupart des poissons d'eau douce et notamment les Cyprinidés : carpe,

barbeau, chevenne, etc., la sole, le capellan, quelques grondins, les rascasses, le loup ou bar, les serrans, les labres, les girelles, presque tous les pagels et les rousseaux;

Poissons demi-gras de 2,5 à 6 % de graisse avec les truites, les mulets, plusieurs blennies, la vive, quelques trigles, la plupart des Sparidés, notamment l'oblade, la bogue, la saupe, la dorade, le denté;

Poissons gras ou lourds au delà de 6 % de matières grasses avec le maquereau, le thon, la baudroie, l'anguille, le congre et la murène.

Le dosage des éléments minéraux n'offre pas de difficultés spéciales, tout au plus y a-t-il lieu de déterminer le soufre et le chlore non sur les cendres elles-mêmes mais en les solubilisant à partir de la matière sèche pour éviter les pertes de constituants particulièrement volatils. Ces constituants inorganiques n'avaient pas retenu suffisamment l'attention et l'examen des résultats met en lumière des faits imprévus. Le phosphate de potasse en représente l'élément principal quel que soit le groupe de poissons étudiés; les variations du taux de potasse (Max. : 42,38; Min. : 16,64, soit le rapport 2,5 : 1) sont à peu près du même ordre que celles du pourcentage d'anhydride phosphorique (Max. : 44,21; Min. : 16,16, soit le rapport 2,76 : 1). Les autres bases : soude (rapport 4,79 : 1) et chaux (rapport 9,79 : 1) et acides : chlore (rapport 18,3 : 1) et anhydride sulfureux (rapport 3,34 : 1) sont répartis sans constance quantitative. En général, les cendres de poissons de mer paraissent contenir moins de potasse et plus de soude que celles des espèces d'eau douce; elles sont moins riches en magnésie mais davantage en chlore et peut-être en anhydride phosphorique. Il n'est guère possible, à l'inverse, de tirer un enseignement des teneurs en chaux et en anhydride sulfureux qui varient largement. Notons toutefois que la chair des poissons contient plus de chaux que les autres viandes alimentaires, bien davantage même lorsque conservée, par exemple à l'instar des sardines et des sprats, les os macérés deviennent pratiquement consommables. Enfin, la non-réteation du sang par le tissu musculaire, donc de l'hémoglobine, le prive d'une certaine quantité de fer par rapport à la viande de mouton ou à celle des petits animaux comestibles non tués par saignée.

Les mêmes arguments invoqués à l'appui des variations des constituants organiques expliquent celles des composants minéraux. La richesse ionique du milieu marin se retrouve perturbée quantitativement, mais qualitativement fidèle dans les humeurs, les viscères et le tissu musculaire des poissons. En effet, médiocrement omnivores ou carnassiers avérés, ils absorbent et éliminent des doses de chaux et de silice bien supérieures à celles prélevées par leurs congénères d'eau douce. Des halogènes, des métalloïdes et des métaux rares, absents de l'eau ordinaire, entrent dans la composition des algues, des coquilles et des carapaces d'organismes marins, du plancton notamment, c'est-à-dire

indirectement comme nourriture des animaux qui nous occupent. Une fonction régulatrice entre en jeu qui les met en réserve en proportions infinitésimales. Iode, bore, manganèse, lithine, baryte et strontiane n'ont pas d'autre origine. Nous échappent toutefois les facteurs qui en régissent la répartition.

Il n'est pas indifférent de rechercher et d'établir la forme sous laquelle se trouve l'azote ; les protéines pisciaires sont riches en amino-acides : lysine, arginine et histidine, c'est-à-dire en ceux qui font défaut ou ne se trouvent qu'en insuffisante quantité dans les phytoalbumines. Ajoutons que les poissons contiennent des vitamines liposolubles, vitamine A ou vitamine de croissance et vitamine D ou vitamine antirachitique et, parmi celles hydrosolubles, la vitamine B ou vitamine antinévrétique, souvent localisées dans des tissus qui ne sont pas consommés.

Bien qu'incomplet par sa carence en hydrates de carbone, le poisson a une valeur alimentaire éminente établie sur sa richesse en substances organiques utiles, sur la diversité et la qualité de ses protéines, sur sa teneur en constituants minéraux et sur la présence de vitamines. L'on comprend mieux maintenant son rôle comme complément de régime.

Encore faut-il pour que notre organisme bénéficie de ces avantages que le poisson ne soit ni vénéneux (poison spécifique permanent ou temporaire), ni atteint d'affections parasitaires ou infectieuses (parasite ou toxine microbienne), ni avarié par putréfaction larvée ou franche. Dans les circonstances habituelles qui sont celles où nous nous plaçons, les deux premières causes n'interviennent pratiquement pas, car les intoxications alimentaires déclenchées par l'ingestion de poisson reconnaissent à l'origine soit une toxine thermostable entérotrope et à l'occasion dermatrope, ichthyosisme de type gastro-intestinal dû à l'action des salmonelloses (*Bacille paratyphique B*, *B. d'AERTRYCKE*, *B. DE GERTNER*), pour le poisson présumé consommé frais, soit une toxine thermolabile neurotrope, ichthyosisme de type paralytique dû au *Bacillus botulinus* pour le poisson conservé.

R. SALGUES,

Président, Fondation SALGUES, à Brignoles (France),
pour le développement des sciences biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (LÉON) et DEBRÉ (R.), *Cours d'Hygiène professé à l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris*, 2 vol., 1247 et 811 pages, ill., Paris, 1927; cf. 2, p. 543-551.
- CLARK (E. E.), CLOUGH (R. W.) et TRESSLER (D. K.), etc. *Nutritive value of fish and shellfish*, U. S. Dept. Commerce. Bureau of Fisheries, Doc. n° 1000, Washington, 1926.

- HARRISON (F. C.), PERRY (H. M.), SMITH (P. W. P.). *The bacteriology of certain sea fish, Canada, National Research Council, Report 19, Ottawa, 1926.*
- PHISALIX (M.). *Animaux venimeux et venins*, 2 vol., 1600 p., illust., Paris, 1922; cf., 1, *passim*.
- Rapport sur les opérations du service vétérinaire sanitaire de Paris et du Département de la Seine pendant les années 1927 à 1932.
- RAYNAUD (BARTHÉLEMY), SAUVAIRE-JOURDAN (F.), etc. *Essai d'Enquête économique. — La Pêche sur le littoral français méditerranéen*. Monographie de la salle de Travail d'Economie Politique, Faculté de Droit de l'Université d'Aix, Marseille, 296 p., illus., Aix, 1926.

De la conservation de la cocaïne après stérilisation.

[Suite (*).]

f) Avant d'examiner les résultats qu'ont donnés ces recherches, il nous faut bien comprendre comment R. DIETZEL et O. STEEGER ont procédé.

Nous avons dit plus haut qu'il était possible, d'après les auteurs allemands, de déterminer quantitativement par des mesures spectrographiques la cocaïne intacte, la benzoylecgonine et l'acide benzoïque, et par des mesures de pH la méthylecgonine, l'ecgonine et l'alcool méthylique.

Il semble bien pourtant que les auteurs allemands n'aient utilisé les déterminations spectrographiques que pour évaluer l'acide benzoïque libéré, toutes les autres évaluations étant faites à l'aide de déterminations potentiométriques du pH. Ils ont été amenés à ceci par toute une série de considérations s'appuyant avant tout sur l'étude de la saponification la plus simple, celle du chlorhydrate de méthylecgonine. Or, on sait que, dans ce cas, les déterminations spectrographiques étant impossibles, seules pouvaient être utilisées des mesures de pH.

Voyons donc d'abord comment des mesures de pH, aidées de la connaissance que nous avons maintenant des constantes de dissociation des bases, ont pu permettre d'évaluer le degré de destruction du chlorhydrate de méthylecgonine, et comment les auteurs sont passés, de là, à l'évaluation du degré de destruction du chlorhydrate de cocaïne.

Le raisonnement suivi par DIETZEL et STEEGER s'appuie sur des considérations mathématiques que nous croyons utile de reproduire exactement pour l'importance qu'elles revêtent dans le travail analysé.

« Si le point de vue envisagé qu'il s'agit simplement dans la dissociation de la cocaïne d'un jeu des ions H est vrai, il doit être possible d'exprimer le

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, août-septembre 1934, 44, p. 468.

départ de l'alcool méthylique, hors de la méthylecgonine, ou hors de la cocaïne, par une équation dans laquelle la modification des ions H entrera en ligne de compte. Cette équation doit donner une image de la saponification autocatalytique du chlorhydrate de cocaïne et montrer comment la saponification se poursuit constamment, dans une réaction habituelle du premier degré, avec acidification croissante de la solution. Exposons ici la dérivée d'une équation qui, pour la méthylecgonine, suffit aux conditions nécessaires et qui est en concordance satisfaisante avec les valeurs mesurées.

Tout processus de saponification qui se fait à un pII constant peut être exprimé par l'équation :

$$\frac{dz}{dt} = K (a - z) \quad (5)$$

(K = constante de rapidité, a = concentration initiale de l'éther, z = concentration de l'alcool formé).

A un pII quelconque l'équation (5) se transforme en l'équation (6) car la vitesse de saponification est proportionnelle à la concentration des ions H.

$$\frac{dx}{dt} = K (a - x) (H) \quad (6)$$

Ici (H) est fonction de la concentration du chlorhydrate d'ecgonine et aussi de celle de chlorhydrate de méthylecgonine conformément à l'équation (7).

Chlorhydr. de méthylecgonine + eau $\xrightleftharpoons{\quad}$ chlorhydr. d'ecgonine + alcool méthylique.



L'ensemble de la concentration des ions H se divise donc en deux parties : la quantité initiale $(H)_0$ provenant du chlorhydrate de méthylecgonine, qui devient de plus en plus petite par suite de la diminution de la concentration du chlorhydrate de méthylecgonine, et la quantité complémentaire $(H)_\infty$ provenant du chlorhydrate d'ecgonine formé, qui devient de plus en plus grande par suite de l'augmentation de la concentration du chlorhydrate d'ecgonine.

D'après l'équation (7) on a :

$$(H)_0 = f_1 (a - x); (H)_\infty = f_2 (x).$$

L'équation (6) devient donc :

$$\frac{dx}{dt} = K (a - x) [f_1 (a - x) + f_2 (x)]. \quad (8)$$

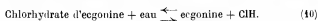
Comme $(H)_\infty$ entre comme membre additif de $(H)_0$ et que $(H)_0$, pour une saponification complète, est environ 100 fois plus grand que $(H)_\infty$, on peut considérer avec une grande approximation $f_1 (a - x)$ comme constant. Mais ce facteur ne doit pas être considéré comme nul, puisque $(H)_0$ au début de l'action joue le rôle primordial, et qu'il ne tend à être nul que lorsque se sont formées des quantités mesurables de chlorhydrate d'ecgonine.

Il en résulte l'équation (9)

$$\frac{dx}{dt} = K (a - x) \cdot [(\text{H}^+) + f(x)] \quad (9)$$

où (H^+) est désormais la concentration constante en ions H du chlorhydrate de méthylecgonine ⁽¹⁾ et $f(x) = (\text{H}^+)$, la concentration variable en ions H du chlorhydrate d'ecgonine.

Si l'on désigne provisoirement par c la concentration du chlorhydrate d'ecgonine formé, on déterminera $(\text{H}^+) = f(c)$, et x représentera, conformément à l'équation (10) le degré d'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine :



S'il y a x parties hydrolysées, il en reste $(1 - x)$ non hydrolysées.

On a :

Concentration du chlorhydrate d'ecgonine $= (1 - x) c$.

Concentration de l'ecgonine $= x \cdot c$.

Concentration du HCl $= x \cdot c$.

En admettant que le chlorhydrate d'ecgonine et l'acide chlorhydrique soient complètement dissociés, la très faible base ecgonine est par contre indissociée, d'ailleurs la très petite dissociation est encore restreinte par les ions ecgonine qui proviennent du chlorhydrate, on a donc :

$$(\text{HCl}) = (\text{H}^+) = x \cdot c \quad (11)$$

$$(\text{chlorhydrate d'ecgonine}) = [\text{ecgonine}]^{(2)} = c (1 - x). \quad (12)$$

De plus on doit avoir :

$$[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = K_w \quad (13)$$

ou :

$$[\text{H}^+] = \frac{K_w}{[\text{OH}^-]}. \quad (14)$$

De

$$\frac{[\text{Ekg}^+][\text{OH}^-]}{[\text{Ekg}][\text{HOH}]} = Kb$$

on tire :

$$[\text{OH}^-] = \frac{Kb[\text{EkgHOH}]}{[\text{Ekg}^+]}$$

et de la concentration de l'ecgonine $= x c$ et des équations (11), (12) et (14)

on tire :

$$[\text{H}^+]^{(2)} = x \cdot c = \frac{K_w \cdot c (1 - x)}{Kb c x} = \frac{K_w (1 - x)}{Kb x}$$

ou :

$$x^2 + \frac{K_w}{c \cdot Kb} x - \frac{K_w}{c \cdot Kb} = 0 \quad (15)$$

1. Il semblerait mieux de maintenir la dénomination (H^+) .

2. Bien remarquer, dans le système de notation reproduit ici, exactement d'après DIETZEL et STEIGER, la présence des signes \cdot et $'$: $(\text{H}^+)(\text{OH}^-)[\text{ecgonine}^{(2)}]$, qui expriment que le facteur ainsi marqué est à l'état d'ions : cations, anions'.

ou :

$$x = -\frac{Kw}{2c \cdot Kb} \pm \sqrt{\frac{Kw}{c \cdot Kb} + \frac{K^2w}{4c^2 \cdot K^2b}}$$

$$x = \pm \frac{1}{2c} \left[\sqrt{\frac{4cKw}{Kb} + \frac{K^2w}{K^2b}} - \frac{Kw}{Kb} \right]. \quad (46)$$

Comme $[H^-]^{(1)} = c \cdot x$ [équation 7] ⁽²⁾, et comme de plus à l'augmentation de la concentration des ions H correspond une augmentation de la vitesse de réaction, on a, en négligeant le signe négatif :

$$[H^-]^{(2)} = \frac{1}{2} \left(\sqrt{\frac{4cKw}{Kb} + \frac{K^2w}{K^2b}} - \frac{Kw}{Kb} \right).$$

et en introduisant l'ancien signe $x = c$:

$$[H^-]^{(2)} = f(x) = \frac{1}{2} \left(\sqrt{\frac{4Kw}{Kb} x + \frac{K^2w}{K^2b}} - \frac{Kw}{Kb} \right) \quad (46')$$

et finalement (Voir l'équation 9) :

$$\frac{dx}{dt} = K \left(\frac{1}{2} \sqrt{\frac{4Kw}{Kb} x + \frac{K^2w}{K^2b}} - \frac{Kw}{2Kb} + [H^-]_i \right) (a - x). \quad (47)$$

On voit que l'équation 47 conduit à une intégrale elliptique et peut être résolue exactement sans rien de plus...

Maintenant si par addition de ClH dès le début de la saponification le pH de la solution de méthylecgonine est plus petit que 4,5, la saponification ne peut entraîner aucune augmentation notable de la concentration des ions H. Dans ce cas $f_i(a-x)$ joue le rôle primordial, tandis que $f_s(x)$ peut être négligé comme membre additif. Il en résulte la simple équation (en s'appuyant sur l'équation 9).

$$\frac{dx}{dt} = K [H^-] (a - x). \quad (48)$$

En milieu rendu alcalin, par addition de lessive de soude, les équations ci-dessus nécessitent certaines modifications. Donnons seulement l'équation finale qui représente la vitesse de saponification de la méthylecgonine :

$$\frac{dx}{dt} = K \frac{Kb(c-x)}{a-c} (a-x) \quad (49)$$

c représente la concentration de la lessive de soude ajoutée, les autres signes étant les mêmes que précédemment. »

Ainsi donc, si nous avons bien compris, en formulant ces considérations mathématiques les auteurs sont arrivés d'abord à connaître par une simple mesure de pH (concentration des ions H mis en liberté par l'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine formé) la concentration x de

1. Il semble nécessaire de bien spécifier ici qu'il s'agit toujours de la concentration des ions H dus à l'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine, donc : (H_2) .

2. Plutôt équation (14).

l'alcool méthylique mis en liberté (équation 16' où figurent simplement la constante simplifiée de dissociation de l'eau, K_w , et la constante de dissociation basique K_b de l'ecgonine), puis connaissant cette concentration x ils ont pu évaluer la constante K de rapidité de destruction de la méthylecgonine par l'équation 17, où figurent, en outre, les valeurs a (concentration du chlorhydrate de méthylecgonine au départ) et (H^+) (concentration des ions H , au départ, provenant de l'hydrolyse du chlorhydrate de méthylecgonine) (⁴).

Ils ont déterminé ainsi la vitesse de destruction non seulement pour les solutions ordinaires, légèrement acides, du chlorhydrate d'ecgonine, pour lesquelles sont applicables les équations 16' et 17, mais encore pour les solutions rendues artificiellement acides (équations 18), et pour les solutions rendues artificiellement alcalines (équation 19). Ils ont donc pu mesurer la vitesse de saponification à tous les pH, et chercher ainsi s'il existait une zone de pH plus favorable à la conservation du chlorhydrate de méthylecgonine.

Ayant ainsi réussi, pour le chlorhydrate de méthylecgonine, à suivre par deux simples mesures de pH (au départ, puis au moment choisi au cours de l'altération) le processus de la mise en liberté de l'alcool méthylique, à des températures diverses et à des réactions différentes, les auteurs ont pensé qu'il était possible de connaître de la même façon le cours de la mise en liberté de l'alcool méthylique à partir du chlorhydrate de cocaïne et dans les mêmes conditions. Puis ayant pu mesurer spectrographiquement, à partir du chlorhydrate de benzoylecgonine, la mise en liberté de l'acide benzoïque, ils ont appliqué cette dernière détermination à l'étude de la saponification de l'éther sel benzoïque de la cocaïne.

« La détermination du degré de saponification de la cocaïne est plus complexe que pour la méthylecgonine et que pour la benzoylecgonine. La raison en est qu'il se produit simultanément deux processus de saponification, l'élimination de l'acide benzoïque et celle de l'alcool méthylique, indépendants l'un de l'autre, mais s'influençant mutuellement par suite de l'accélération de la réaction sous l'influence des ions H et des ions OH . Après évaluation (spectrographique) (⁵) de la

4. Cette équation 17 est donc une preuve, d'après R. DIETZEL et O. STEIGER, « de la nature purement hydrolytique de la destruction du chlorhydrate de cocaïne ». Les auteurs, s'appuyant vraisemblablement sur ces considérations mathématiques, ont présenté, à l'appui de cette thèse, un tableau où sont figurées côte à côte, en fonction de la durée du chauffage à 98°, les courbes de destruction (pourcentage de saponification de l'éther sel méthylique) du chlorhydrate de cocaïne, et les courbes de vitesse de saponification, d'une part en tenant compte de l'hydrolyse, d'autre part sans en tenir compte.

5. La méthode électrométrique n'est pas utilisable en milieu acide pour l'évaluation de l'acide benzoïque mis en liberté, en raison du petit intervalle de pH qui est parcouru pendant la mise en liberté totale de l'acide benzoïque combiné.

concentration de l'acide benzoïque éliminé on peut déterminer par une seule mesure (de pH) la concentration de l'alcool méthylique en tenant compte des constantes de dissociation de la cocaïne. »

Les auteurs déterminèrent donc, pour le chlorhydrate de cocaïne, les vitesses de saponification pour les deux processus.

Ces mesures furent faites aux températures suivantes : 18°, 40°, 61°, 78° et 98° et aux pH de 0, 1 (1), 4,6, 8, 10 et 11, ces différents pH étant obtenus par simple addition de lessive de soude ou d'acide chlorhydrique, sans addition de sels tampons. Les concentrations étaient à M/10 pour l'étude de la saponification méthylique et à M/10.000 pour l'autre. Les mesures étaient faites après des durées extrêmement variables, allant, suivant les pH et les températures, de dix minutes à un an.

Les auteurs, dans l'article que nous analysons, donnent la marche complète de la saponification méthylique du chlorhydrate de cocaïne à tous les pH et à toutes les températures, et celle de la saponification benzoïque, mais uniquement à 98°. Les résultats des autres mesures : saponification de l'éther sel benzoïque aux autres températures, saponification de la méthylecgonine, de la benzoylecgonine, sont donnés dans un autre ouvrage que nous n'avons pas eu à notre disposition (19).

Les auteurs présentent une courbe traduisant la variation du degré de saponification, en fonction des pH, après chauffage d'une heure à 98° (Tableau VI).

DIETZEL et STEEGER admettent donc que le minimum de saponification s'obtient, à 98°, vers 3,1. Ils en déduisent, en introduisant cette valeur dans l'équation du minimum :

$$\frac{\partial v}{\partial [H^+]} = 4 - \frac{x \cdot K_w}{[H^+]^2} = 0 \quad (20)$$

que l'activité des ions OH est $x = 10^6$ fois plus grande que celle des ions H, ce qui explique l'influence extrêmement nuisible des petites quantités d'alcali.

g) Ceci acquis, il restait aux auteurs allemands à préparer des solutions de cocaïne telles qu'elles se maintiennent le plus longtemps possible au pH correspondant au minimum de saponification.

Pour ce faire les auteurs ont eu l'idée d'étudier les courbes de saponification (méthylique) en fonction de la durée de la stérilisation du bitartrate, du bisulfate, et du borate de cocaïne et de comparer les courbes

1. Les auteurs insistent sur la nécessité, avant de procéder à la mesure électrométrique de la concentration des ions H, notamment pour les essais effectués à 98°, de neutraliser exactement l'acidité ajoutée pour atteindre des pH de départ plus acides que 4,05 (pH d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à M/10 chauffée à 98°). On aurait, en effet, dans ces cas, pour le pH final (saponification 100 %), un pH plus petit que 4,42 (pH d'une solution de chlorhydrate d'ecgonine à M/10 chauffée 98°), et l'on sortirait ainsi des valeurs du tableau II.

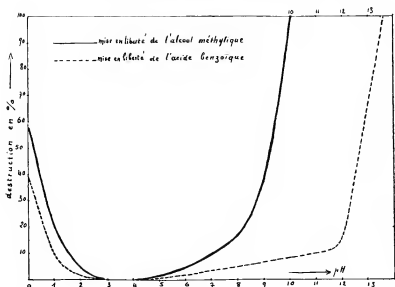
ainsi obtenues avec la courbe de saponification du chlorhydrate (tableau VII).

DIETZEL et STEEGER tirent de ce tableau les importantes considérations suivantes :

« Le chlorhydrate pur a un pH de 4,79. Il présente donc un pH moins acide que le pH correspondant au minimum d'altération ($\text{pH} = 3,1$). C'est pourquoi la saponification commence relativement vite et descend à un minimum pour remonter ensuite de nouveau fortement.

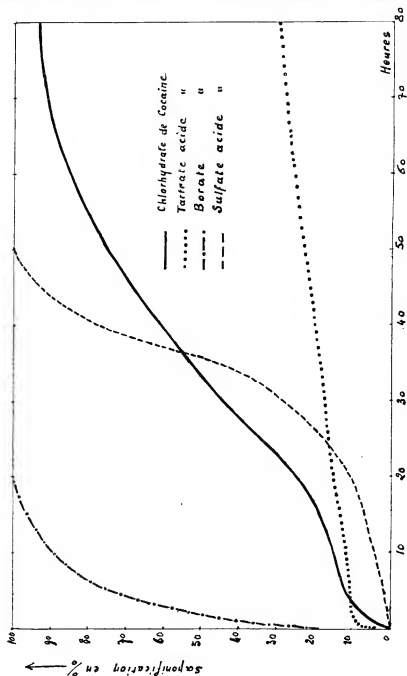
TABLEAU VI. — Saponification de la cocaïne après stérilisation d'une heure à 98° en fonction du pH.

Addition d'acide chlorhydrique ou de lessive de soude
(d'après R. DIETZEL et O. STEEGER.)



Le tartrate acide a une réaction moins acide : $\text{pH} = 5,7$. La décomposition commence donc plus rapidement. Mais, en raison de la très petite constante de dissociation de l'acide tartrique, le tartrate acide peut seulement atteindre le minimum, sans pouvoir le dépasser. La courbe de saponification du tartrate acide coupe donc celle du chlorhydrate en un point indiquant qu'à cet endroit les deux sels sont décomposés de façon égale. Avant le point d'intersection le bitartrate est le sel le plus instable, après le point d'intersection c'est le chlorhydrate. Ainsi, après une heure de stérilisation la décomposition atteint 9 % pour le bitartrate et 5 % pour le chlorhydrate. Après deux heures, la décomposition est la même pour les deux sels : 10 %. Après quatre-vingts heures, la décom-

TABLEAU VII. — *Courbes de destruction de quelques sels de cocaïne par la stérilisation. Température : 98° (d'après R. DIETZEL et O. SIEGER).*



position est pratiquement complète pour le chlorhydrate, et seulement de 30 % pour le bitartrate.

Ces faits expliquent pourquoi certains auteurs considéraient la psicaïne (tartrate acide de pseudococaïne droite) comme plus stable que la cocaïne ordinaire (chlorhydrate de cocaïne gauche), alors que d'autres auteurs admettaient l'inverse. Tout dépendait de la durée de la stérilisation (*).

Le sulfate acide de cocaïne a un pH correspondant presque exactement au pH du minimum. La décomposition commence donc lentement. Mais, pendant la saponification, le bisulfate doit parcourir une zone de pH bien plus petite que celle que doit parcourir le chlorhydrate. La décomposition, d'abord très lente, s'accélère donc et devient rapidement très rapide. Pour une durée de stérilisation d'une heure la décomposition est de 1 ou 2 %, mais après cinquante heures la saponification est complète, alors qu'après ce temps, seulement 75 % du chlorhydrate et 23 % du bitartrate se trouvent détruits.

Pour le borate de cocaïne, en raison de la faible constante de dissociation de l'acide borique, la réaction de la solution est alcaline et le pH correspondant au minimum de destruction ne peut pas être atteint. La décomposition progresse donc rapidement, en un temps relativement court.

Dans le domaine de la stérilisation pratique, la décomposition reste donc en somme relativement petite, inférieure à 40 %. Le bisulfate de cocaïne donne, dans ces conditions, les meilleurs résultats puis viennent, presque également utilisables, le chlorhydrate et le bitartrate. La supériorité du bisulfate se maintient encore pour un degré de décomposition de 15 %, ce qui correspond sensiblement à une durée de stérilisation de vingt-cinq heures environ, temps très supérieur à la règle habituelle ».

(A suivre.)

JEAN RÉGNIER.

ROBERT DAVID.

1. On ne connaît pas en effet jusqu'ici, d'après DIETZEL et STEEGER, d'éthers isomères optiques, formés avec des alcools *inactifs*, possédant des vitesses de saponification différentes.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

LE PROFESSEUR E. LABORDE

(1863-1934)

Le Dr LABORDE, professeur honoraire à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, membre du Comité de rédaction du *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, est mort le 24 mai à Meudon, résidence qu'il avait choisie l'an passé, lors de son admission à la retraite.

Il était né en 1863 à Dax, où son père exerçait la pharmacie. Après de solides études au Collège de cette ville, se destinant lui-même à la carrière pharmaceutique, il accomplit son stage dans l'officine paternelle, puis vint à l'École supérieure de Pharmacie de Paris faire sa scolarité.

Interne des hôpitaux, il obtint le diplôme de pharmacien en 1890 et fut nommé l'année suivante Pharmacien en chef des hospices civils de Toulouse. Mais ces fonctions ne suffisaient pas à son activité ; attiré par l'enseignement, il commença ses études médicales et, reçu docteur en 1890, devint chef des travaux pratiques de chimie à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse. A la suite du concours d'agrégation de 1904, qu'il passa avec succès, il fut, en qualité d'agrégé, attaché d'abord à la Faculté de Médecine de Nancy, puis, en 1906, à la Faculté de Toulouse pour y diriger les travaux pratiques de chimie et enseigner la chimie biologique et la toxicologie. Après l'armistice, il fut nommé titulaire de la chaire de chimie à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, où il acheva sa carrière, et eut la joie de recevoir en 1931 la croix de chevalier de la Légion d'honneur au titre de l'Instruction publique.

De nombreuses thèses furent préparées dans son laboratoire, principalement sur des sujets de chimie biologique. Expert des tribunaux justement apprécié, il eut à s'occuper aussi de maintes expertises toxicologiques.

Parmi ses publications, citons : l'étude chimique des *Murraja exotica* et *kænigii*, de l'écorce d'*Erytrophleum Comminga*, du genipi ; des recherches sur la teneur du colchique en colchicine, sur la combinaison de l'hexaméthylènetétramine avec les phénols et les matières sucrées, sur quelques nouveaux éthers-sels de l'acide allophanique, sur la biochimie du *gras-bacillus*, sur l'influence de quelques éléments radioactifs dans l'activité catalytique de certains précipités protobismuthiques, sur

l'action des substances radioactives vis-à-vis de l'amylase et de la sucrase, sur la composition chimique et la richesse en diastases de diverses poudres d'organes et tissus animaux, sur le métabolisme du soufre dans l'organisme, etc.

En ces dernières années, qui furent assombries par la mort de son gendre, le professeur BOEZ, sa santé avait été gravement atteinte; mais malgré les souffrances d'une maladie qu'il savait incurable et qui eût réclamé un repos complet, courageusement et sans se plaindre jamais, il continua à se consacrer à ses élèves et à son enseignement avec un dévouement admirable, jusqu'à l'heure de la retraite dont, hélas, il ne devait pas jouir longtemps. Ses collègues et ses élèves, ainsi que tous ceux qui l'ont connu, garderont le souvenir de ce savant modeste et consciencieux, entièrement dévoué à sa tâche, serviable et aimable, et d'une si grande énergie morale.

J.-E. LOBSTEIN,

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de Strasbourg.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

POLONOVSKI (MICHEL) et LESPAGNOL (ALBERT). **Eléments de chimie organique biologique. Introduction chimique à l'étude de la biologie générale.** 1 vol. 594 pages. Préface du professeur A. DESGREZ. Prix : 100 francs. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris. — Il existe des ouvrages de « Chimie organique » et d'autres de « Chimie biologique ». Les premiers traitent des composés du carbone, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique; les seconds ont pour objet : les constituants de la matière vivante, minéraux et organiques, leur genèse, leur évolution, leur dégradation, le retour des principes immédiats organiques aux composés peu compliqués ou aux éléments mêmes d'où ils sont issus. Pour la première fois peut-être nous voyons accolés dans le titre d'un traité de chimie les adjectifs : *organique* et *biologique* — sans conjonction.

Dans cette remarque me paraît tenir le sens particulier de l'ouvrage que j'ai l'honneur de présenter aux lecteurs de ce *Bulletin*. Et c'est ce sens que je voudrais dégager d'une façon plus explicite.

Pour étudier avec fruit les phénomènes chimiques de la vie, il faut, c'est l'évidence même, connaître d'abord les matériaux de construction des tissus, mais il ne faut pas les connaître d'une façon purement générale et superficielle. Il convient de pénétrer aussi avant que possible dans l'intelligence de leur constitution. Sans cela, rien ne s'éclaire et toutes les autres recherches

restent, en quelque sorte, sans guide. Comment comprendre le mode de formation naturelle de molécules dont on n'aurait pas encore pénétré la structure? et leurs transformations au sein de la cellule vivante? transformations que conditionne la fine intervention de catalyseurs biologiques et qui se limitent par exemple à une rupture simple en un point privilégié, en un pur déplacement d'atomes ou de groupements autour de tel atome de carbone, en un remaniement moléculaire où l'échange des valences s'établit d'autre façon, tout cela pouvant modeler une substance banale en un corps de grande activité physiologique. Comment, sans connaissance profonde de leur structure, comprendre pleinement l'évolution de ces mêmes molécules que des hydrolyses et des oxydations simplifient progressivement? Si la biochimie réalise de si frappants progrès, c'est, pour une large part, grâce à l'appui qu'elle trouve dans les méthodes et les acquisitions de la chimie organique. Est-il besoin de souligner ce que vaut pour la biochimie la connaissance de la structure des oses, structure parfois instable, celle des stéroïdes, que telles radiations modifient, celle des chlorophylles et des hémoglobines, complexes polypyrroliques et métalliques, celle des caroténoïdes et des vitamines apparentées, celle enfin, où l'on plonge de plus en plus, des corps à très grosses molécules, glucides condensés et protéïdes?

Convaincu de la nécessité pour les biochimistes de suivre pas à pas ces connaissances, je leur fais dans l'enseignement une place maîtresse. Et c'est pourquoi j'applaudis à la parution du livre de MM. POLONOVSKI et LESPAGNOL; car ce sont ces connaissances de chimie *organique biologique* que ce livre apporte à nos étudiants. Que ceux qui ne sont pas encore très instruits en chimie organique ouvrent d'abord des traités de chimie organique pure, et puis, devenus familiers avec cette partie de la Science chimique, qu'ils travaillent en ce livre avant de faire de la biochimie proprement dite. La transition sera excellente et la préface sera parfaite à des études purement biologiques. Celles-ci trouvent d'ailleurs déjà ici leur esquisse, puisque se trouvent retracées les grandes lignes de la synthèse organique naturelle et quelques processus de dégradation. Un certain nombre de techniques analytiques, dont il n'est pas besoin de dire l'importance pratique pour les biochimistes, trouvent place dans des appendices aux principaux chapitres.

Voici, très brièvement, le plan du livre. En introduction : l'assimilation chlorophyllienne. Le livre I traite : 1° des glucides, 2° des composés phénoliques naturels et de leurs dérivés; le livre II : 1° des terpènes, 2° des pigments caroténoïdes, 3° des lipides, stéroïdes et substances apparentées; le livre III : 1° de la genèse des substances azotées, des amines, 2° des protéïdes, 3° des alcaloïdes.

Les auteurs disent, dans leur avant-propos, qu'ils ont voulu se limiter, insister surtout sur ce qui séduit à l'heure actuelle les chercheurs et, avant tout, faire œuvre utile. Ils ont pleinement atteint leur but.

M. JAVILLIER.

KOHN-ABREST (E.). **Précis de toxicologie.** 4 vol. broché in-8°, 388 pages, avec 34 figures. Prix : 50 francs. G. DOIN et C^{ie} édit., Paris, 1934. — Nous avons rendu compte ici même, en 1923, du magistral *Traité de Chimie toxicologique*, en deux volumes, de MM. OGIER et KOHN-ABREST.

Assez souvent, il avait été manifesté le désir de voir éditer un ouvrage plus concis, plus directement adapté aux besoins des étudiants, comme aussi des candidats au diplôme de médecin légiste de l'Université.

M. KOHN-ABREST, particulièrement qualifié par une longue pratique de l'analyse toxicologique et par l'enseignement qu'il donne, tant aux élèves de

l'Institut médico-légal qu'aux étudiants de cinquième année de la Faculté de Médecine de Paris, vient donc de publier ce nouveau volume à l'intention de ses auditeurs habituels.

Après avoir rappelé les généralités essentielles et exposé la marche générale de l'expertise toxicologique, l'auteur étudie successivement les poisons gazeux (oxyde de carbone, hydrogène sulfuré, etc.), les poisons volatils (acide cyanhydrique, chloroforme, sulfure de carbone, alcools, etc.), les poisons métalliques, les produits corrosifs, les alcaloïdes, les glucosides et les barbituriques. Enfin, les annexes donnent un modèle de rapport d'expertise, reproduisent diverses techniques très utiles, ainsi que les tableaux légaux des substances vénéneuses ou dangereuses. Des tables très détaillées rendent commode la consultation de l'ouvrage.

Nous ne saurions cependant passer sous silence un certain nombre de coquilles typographiques ou de fautes, que le lecteur rectifiera le plus souvent de lui-même et qui semblent imputables à une correction un peu hâtive (ainsi à la page 207, à propos du fluorure de calcium, ou bien à la figure de la page 294).

Malgré ces petites imperfections, et sans avoir l'ampleur du *Traité* en deux volumes précédemment édité, le nouvel ouvrage de M. KOHN-ARREST sera favorablement accueilli par les médecins, les pharmaciens et les étudiants, pour les besoins de qui il a été spécialement établi.

R. WEITZ.

Comptes rendus des Discussions et Communications diverses du I^{er} Congrès français de Thérapeutique. 1 vol. in-8°, 464 pages. DOIN, édit., Paris, 1934. — Cet ouvrage publié par les soins des D^{rs} LÉVEN et BERTHERAND est très important par le nombre et la qualité des communications présentées dans les différentes sections dont le chiffre s'élève à plus de 130. Elles portent sur le traitement de l'ulcus gastroduodénal, celui des colibacilloses, les radiodermites, la thermothérapie et aussi sur les associations médicamenteuses.

Em. P.

LUMIÈRE (AUGUSTE). Effets physiologiques des rayons solaires. 4 fasc. petit in-8°, 79 pages, Lyon, 1934. — « Directement pour les plantes, indirectement pour les animaux, c'est donc, en fin de compte, du soleil que nous vient l'énergie, sous forme de lumière nécessaire, indispensable, indépendamment de l'énergie calorique, pour assurer l'existence de la presque totalité des êtres qui peuplent la terre. »

Ce rôle capital des rayons solaires réside, par conséquent, dans le fait qu'ils permettent d'une manière directe ou indirecte à la cellule de réaliser les merveilleuses synthèses spécifiques des matières ternaires ou quaternaires qui constituent les êtres vivants. « À côté de cette fonction principale, les radiations lumineuses possèdent des propriétés qui s'exercent dans maints autres phénomènes vitaux, pathologiques ou thérapeutiques ». Ce sont ces diverses propriétés que M. AUGUSTE LUMIÈRE s'est proposé d'exposer dans ce petit volume, avec la haute compétence qu'on lui connaît.

Le chapitre I est réservé à l'action sur les corps bruts : cellule vivante sans chlorophylle, sur la germination, sur les synthèses cellulaires, sur les végétaux chlorophylliens, etc.

Dans le deuxième, M. A. LUMIÈRE examine les effets de l'insolation sur l'organisme humain et, avec son sens critique, essaie de faire ressortir les connaissances qui se dégagent des expériences et des hypothèses émises, le plus souvent contradictoires.

Il constate que si les auteurs s'accordent généralement, en ce qui regarde les effets locaux de la lumière et les lésions locales qu'elle engendre, il n'en est plus de même entre les expérimentateurs qui ont étudié les effets généraux des radiations. Nombre de phénomènes biologiques et pathologiques provoqués par l'insolation demeurent encore très énigmatiques.

EM. PERROT.

HEUDEBERT (Ch.). Les recueils diététiques. Le régime des affections gastriques (1^{re} partie du Recueil n° 5). 4 fasc. petit in-8°, 131 pages, Paris, 1934. — Au fur et à mesure de leur apparition, nous signalons à nos lecteurs ces petits recueils dans lesquels ils peuvent puiser des multitudes de renseignements, utiles parfois pour eux-mêmes et le plus souvent à leur clientèle, car ils leur fournissent des éléments précis de réponse aux questions qui leur sont journellement posées.

Après un classement rapide des affections gastriques, accompagné de notes brèves sur la physiologie de l'estomac, les causes essentielles de cet état morbide, on trouve exposées les règles générales du régime alimentaire.

Suivent alors des notions sur les aliments permis ou défendus, des menus variés, les cures de régime, les stations hydrominérales recommandées et un certain nombre de recettes culinaires, partie généralement appréciée dans les *Recueils diététiques* précédents auxquels celui-ci n'a rien à envier.

EM. PERROT.

BADOCHÉ (M.). Recherches sur les hydrocarbures colorés. Description et étude d'un hydrocarbure bleu et de plusieurs hydrocarbures incolores qui lui sont apparentés. Th. Doct. Un. (Sc. Phys.), 1 vol. in-8°, 88 p., 5 fig., Masson et C^{ie}, édit. Paris, 1933. — Associé depuis quelques années aux travaux de MM. Ch. MOUREU et Ch. DUFRAISSE, M. M. BADOCHÉ présente ici, non un travail d'élève, mais une étude personnelle, profondément mûrie et soignée dans tous ses détails.

Bien que de nombreux chimistes se soient attachés à la recherche des carbures colorés, un très petit nombre de ceux-ci a été décrit (300 environ) et les carbures bleus demeurent une rareté puisqu'on en connaît à peine une dizaine; on conçoit donc toute la portée d'une découverte dans ce domaine.

L'action du sodium sur le déhydrorubène (par fixation du sodium sur la liaison éthylnique et destruction consécutive par l'eau du dérivé sodé) conduit à un mélange de cinq produits différents qui peuvent se classer en deux groupes suivant la façon dont ils se comportent en présence de litharge à chaud :

1° Deux carbures fluorescents, isomères du tétraphénylrubène, et résultant de la fixation d'une molécule d'hydrogène;

2° L'hydrocarbure bleu, accompagné de deux satellites incolores qui, par traitement à la litharge, reproduisent le carbure précédent. En outre des méthodes chimiques, l'auteur a fait appel à la spectrophotométrie dans le visible et l'ultra-violet pour déterminer la constitution de ces composés. Cette méthode d'investigation s'est montrée féconde et a permis de faire quelques hypothèses quant à la constitution des carbures étudiés et d'établir certains rapprochements, du point de vue chromophorique, entre les hydrocarbures incolores et les carbures colorés.

M.-TH. F.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

L'action sur la croissance de l'homocystine quand elle est ajoutée à un régime privé de cystine et la preuve de la structure de l'homocystine. The growth-promoting properties of homocystine when added to a cystine deficient diet and the proof of structure of homocystine. DU VIGNEAUD (V.), DYER (H. M.) et HARMON (J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 719. — L'homocystine exerce une action sur la croissance des rats comparable à celle de la cystine; il est possible de passer de l'homocystine à la méthionine par réduction et méthylation subséquente.

R. L.

Le métabolisme du soufre. XX. Le taux d'absorption de la dl-méthionine par voie gastro-intestinale chez le rat blanc. The metabolism sulfur. XX. The rate of absorption of dl-methionine from the gastrointestinal tract of the white rat. CHASE (B. W.) et LEWIS (H. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 735. — Le coefficient d'absorption de la dl-méthionine par voie gastro-intestinale chez le jeune rat est de 53 milligr. par heure pour 100 gr. de rat; soit 0,359 milli-équivalent. Ce taux est légèrement inférieur à celui qui avait été trouvé antérieurement pour la cystine (0,425 milli-équivalent). Dans les conditions de l'expérience, aucun dépôt de glycogène ne fut observé dans le foie après absorption de dl-méthionine et pendant une période de trois heures.

Les urines des rats recevant la dl-méthionine par voie orale renfermaient une substance donnant une réaction positive caractéristique du chénon sulfuré — SS—.

R. R.

Métabolisme des pentoses. III. Le taux d'absorption du l-rhamnose et la formation de glycogène dans l'organisme du rat blanc après ingestion de l-rhamnose. Pentose metabolism. III. The rate of absorption of l-rhamnose and the formation of glycogen in the organism of the white rat after oral administration of l-rhamnose. SILBERMAN (A. K.) et LEWIS (H. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 741. — Le l-rhamnose, méthylpentose très répandu dans la nature, entrant dans la constitution de nombreux glucosides, fut administré à de jeunes rats, selon la technique de CORN, pour apprécier le coefficient d'absorption gastro-intestinale. Ce coefficient est d'environ 40 milligr. pour 100 gr. de rat, au bout d'une heure. Au delà, l'absorption est sensiblement nulle. Ce coefficient tombe de 50 % chez les rats préalablement phlorizinés. Le l-rhamnose n'entrave pas l'absorption du glucose administré en même temps, il ne saurait donc être question d'une action toxique. Aucune évidence n'est fournie d'un dépôt de glycogène dans le foie après absorption de l-rhamnose, il ne saurait donc être considéré comme un meilleur producteur de glycogène que les pentoses usuels, notamment le xylose.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XXXIV. Extraction d'un pigment et de l'acide anisique des graisses solubles dans l'acétone provenant du bacille humain tuberculeux. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XXXIV. Isolation of a

pigment and of anisic acid from the acetone-soluble fat of the human tubercle bacillus. ANDERSON (R. L.) et NEWMAN (M. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 3, p. 773. — Un pigment fut isolé de la fraction soluble dans l'acétone, des graisses provenant du bacille tuberculeux humain; il se présente sous forme de cristaux prismatiques, jaunes, fondant à 173-174° et répondant à la formule $C^{11}H^{10}O^3$. Des sels peuvent être obtenus avec diverses bases, tous colorés en rouge, aisément solubles dans l'eau, l'alcool ou l'acétone. Une substance cristalline incolore, associée avec ce pigment, a été également identifiée comme étant l'acide *p*-méthoxybenzoïque. R. L.

La composition chimique du fœtus humain. The chemical composition of the human fetus. GIVENS (M. H.) et MACY (I. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 7. — L'analyse de 35 fœtus humains, mesurant de 9 à 40 cm. et s'échelonnant de deux à huit mois lunaires, fut faite par les auteurs et complétée par les résultats les plus probants de la littérature. Il ressort de ces données que les teneurs pour 100 en sels minéraux et spécialement en calcium s'accroissent rapidement jusqu'au quatrième ou cinquième mois, puis restent pratiquement stationnaires, n'augmentant qu'en rapport avec le poids du fœtus. R. L.

Concentration et nature chimique probable de la vitamine G. The concentration and probable chemical nature of vitamin G. BOOHER (L. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 39. — Récemment KERN et ses collaborateurs ont montré que le pigment de l'œuf, l'*oroflavine*, est un des constituants de la vitamine G ou B_2 ; lequel doit être complété par une fraction de levure autoclavée. BOOHER, prenant le problème d'autre manière, pense que la vitamine G n'est autre qu'un lactochrome qui peut être isolé par épuisement du petit-lait en poudre par l'alcool éthylique, reprise du produit extrait par une association de chloroforme et alcool éthylique (2 à 1) et, finalement, par une purification au chloroforme. La substance ainsi préparée n'est peut-être pas du lactochrome pur, mais elle renferme 1.000 doses de vitamine G par gramme, le dosage biologique étant effectué par la méthode BOURQUIN-SHERMAN, ce qui représente une concentration de 2.000 fois par rapport au lait frais, celui-ci renfermant environ 0,5 unité de vitamine G par gramme, selon BOOHER et BLODGETT. Des traces insignifiantes de vitamine B_2 sont seulement entraînées au cours de la concentration de la vitamine G.

Effet de l'ingestion de cholestérol sur les lipides des tissus des rats. The effect of cholesterol ingestion on tissue lipids of rats. CHAXUTIN (A.) et LUDWIG (S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 57. — L'étude du cholestérol libre ou éthérifié et des lipides totaux présents dans les divers organes après ingestion de cholestérol est étudiée avec soin. Il y a lieu de remarquer qu'une forte addition de graisses ou d'hydrates de carbone à une ration contenant du cholestérol entraîne une importante modification dans le métabolisme des lipides, spécialement dans le dépôt de cholestérol dans le foie. Ce dépôt est accéléré par les hydrates de carbone et entravé par les graisses. R. L.

Le rôle joué par la bile dans l'absorption de la vitamine D par le rat. The rôle played by bile in the absorption of vitamin D in the rat. GREAVES (J. D.) et SCHMIDT (C. L. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 101. — Une fistule biliaire chez le rat augmentant le besoin de l'animal en vitamine D, il semble qu'un accroissement d'excrétion de la vitamine soit obtenu par cette voie. R. L.

Carotène. V. Formation d'acide géronique par ozonisation du carotène, du dihydrocarotène et de quelques autres composés.

Carotène. V. Formation of geric acid by ozonization of carotene, dihydrocarotene, and related compounds. STRAIN (H. H.), *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 137. — L'ozonisation du carotène extrait des carottes ou des feuilles de tournesol produit sensiblement le même taux d'acide géronique soit 0 mol. 50 à 0 mol. 67 pour une molécule de carotène. Ce taux d'acide géronique n'est pas modifié par addition de deux atomes d'hydrogène (dihydrocarotène). De même, l'acide géronique fut synthétisé par ozonisation du β -cyclocitral et l'acide β -cyclogéranique. Ces faits présentent la connaissance de la formule développée du carotène. R. L.

Ozonisation du lycopène. Formation d'acide lévulinique et d'aldéhyde lévulinique. Ozonisation of lycopene. Formation of levulinic acid and levulinic aldehyde. STRAIN (H. H.), *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 131. — L'ozonisation du lycopène entraîne la production d'acide lévulinique et d'aldéhyde lévulinique; ce fait est en faveur de la formule suggérée pour le lycopène par KARRER et BACHMANN (*Helv. chim. acta*, 1929, **12**, p. 288). R. L.

La chimie des lipides de la levure. I. La composition des lipides solubles dans l'acétone. The chemistry of the lipids of yeast. I. The composition of the acetone-soluble fat. NEWMAN (M. S.) et ANDERSON (R. J.), *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 219. — La levure fraîche de FLEISCHMANN (*Saccharomyces cerevisiae*) fut épuisée par l'alcool et l'éther, puis par l'alcool chlorhydrique. Il fut ainsi obtenu 6,02 et 0,86 de lipides pour 100 de levure supposée sèche; ces lipides furent séparés en phospholipides, en lipides solubles et en lipides insolubles dans l'acétone. La fraction soluble renfermait des stérols, un mélange d'hydrocarbures allant de $C^{14}H^{28}$ à $C^{24}H^{48}$, du glycérol et des acides gras. Les acides gras saturés se trouvaient formés de 75 % d'acide palmitique et de 25 % d'acide stéarique; les acides gras non saturés donnaient après hydrogénation catalytique un mélange de 25 % d'acide palmitique et de 75 % d'acide stéarique. R. L.

La chimie des lipides de la levure. II. La composition des phospholipides. The chemistry of the lipids of yeast. II. The composition of the phospholipids. NEWMAN (M. S.) et ANDERSON (R. J.), *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 229. — Les phospholipides de la levure FLEISCHMANN étudiée donnèrent, après hydrolyse, parmi les constituants hydrosolubles: de l'acide glycérophosphorique, de la choline, de l'aminoéthanol; parmi les acides gras saturés: égales parties d'acide palmitique et stéarique; enfin les acides gras non saturés fournissaient après hydrogénation: 60 % d'acide palmitique et 40 % d'acide stéarique avec une trace d'acide laurique. R. L.

Extraction et caractérisation de la mésocystine. The isolation and characterization of mesocystine. LORING (H. S.) et DU VIGNEAUD (V.), *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 287. — Il est possible d'obtenir par ébullition en milieu chlorhydrique deux isomères optiquement inactifs de la l-cystine: la cystine racémique ou dl-cystine et la mésocystine. Des dérivés de ces deux isomères ont été préparés. R. R.

Un facteur diététique en rapport avec le métabolisme des

hydrates de carbone. A dietary factor concerned with carbohydrate metabolism. WESSON (L. G.) et MURRELL (F. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 1, p. 303. — Les rats soumis à un régime constitué par 84,5 % de saccharose, 12 % de caséine épuisée par l'alcool et par l'éther, 3,5 % d'un mélange salin; 0,5 de levure de bière desséchée et dégraissée; 0 milligr. 025 de carotène et 0 milligr. 4 d'ergostérol irradié, présentent un quotient respiratoire anormal, supérieur à l'unité. Une utilisation satisfaisante des hydrates de carbone de ce régime, se traduisant par l'abaissement du quotient respiratoire, ne fut obtenue ni par addition des vitamines connues, ni par addition d'acides gras essentiels : acides linoléique et linolénique; ce résultat fut, par contre, obtenu par administration de 0 gr. 7 (pour 100 gr. de poids de graisses liquides du saindoux ou par une dose dix fois plus forte des graisses solides provenant du même corps gras. L'action favorable due, semble-t-il, à la fraction saponifiable des lipides utilisés, est partiellement entraînée par le stéarate d'éthyle.

R. L.

Relation entre le fer, le cuivre et la production de réticulocytes dans l'anémie du rat. The relation of iron and copper to the reticulocyte response in anemic rats. SCHULTZE (M. O.) et ELVEHJEM (C. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 357. — Une élévation caractéristique de la proportion des réticulocytes dans le sang est observée, en quatre à cinq jours, chez les rats préalablement rendus anémiques (à l'aide du régime lacté exclusif), par ingestion concomitante de fer et de cuivre. Le taux de réticulocytes, qui, normalement, est de 200.000 à 300.000 par millimètre cube, s'élève jusqu'au delà de 1.500.000 et revient ensuite à un chiffre normal, tandis que la proportion d'hémoglobine et de globules rouges continue à croître.

L'addition de fer, seul, à la ration, ne produit pratiquement pas de réponse de la part des réticulocytes des rats anémiques; le cuivre, seul, donne une réponse plus faible, due vraisemblablement aux réserves de fer des animaux traités.

La dose minima paraît être approximativement de 0 milligr. 3 de fer et 0 milligr. 005 à 0,01 de cuivre par jour, pour obtenir une élévation typique du taux de réticulocytes.

L'injection intrapéritonéale d'hémoglobine produit une réponse sanguine analogue; les fractions de foie, agissant sur l'anémie pernicieuse, ne semblent produire d'action sur les réticulocytes des rats atteints d'anémie de nutrition qu'en rapport avec la proportion de fer et de cuivre qu'elles renferment.

R. L.

Oxydations par les globules rouges et sous l'influence catalytique du bleu de méthylène. I. L'oxydation du lactate en pyruvate. Oxydations by erythrocytes and the catalytic influence of methylene blue. I. The oxydation of lactate to pyruvate. WENDEL (W. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 373. — L'acide lactique est oxydé en acide pyruvique et l'hémoglobine en méthémoglobine sous l'action du sang de chien défibriné ou des globules rouges en présence du bleu de méthylène. En l'absence de glucose, la proportion de pyruvate formée égale ou excède légèrement la quantité de lactate détruite. Il semble que la pyruvate soit le seul produit obtenu par l'oxydation du lactate, dans ces conditions. En présence du glucose (et du lactate formé par glycolyse), il disparaît plus de lactate qu'il n'y a production de pyruvate. L'excès paraît être oxydé par une voie inconnue qui aboutit à la formation de gaz carbonique.

R. L.

Etudes sur l'héparine. I. La préparation de l'héparine.

Studies on heparin. I. The preparation of heparin. CHARLES (A. F.) et SCOTT (D. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 725. — Mc LEAN, en 1916, constata que l'extrait de foie de chien contient une substance qui retarde la coagulation du sang, *in vitro*. HOWELL et HOLT nommèrent cette substance *héparine* et indiquèrent, en 1918, un mode de préparation à partir du foie desséché de chien. HOWELL, en 1923, définit l'unité d'héparine comme étant la plus petite quantité de cette substance qui empêche de coaguler 1 cm³ de sang de chat conservé au froid. Partant du foie de bœuf frais ou autolysé, les auteurs donnent une technique permettant d'obtenir l'héparine en fortes quantités. L'héparine ne se montre pas détruite par la trypsine. R. L.

Etudes sur l'héparine. II. L'héparine dans des tissus variés.

Studies on heparin. II. Heparin in various tissues. CHARLES (A. F.) et SCOTT (D. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 431. — La présence d'un principe anticoagulant, qui semble être l'héparine, se trouve établie dans un certain nombre de tissus. De fortes proportions de ce produit peuvent être extraites du muscle, du foie et des poumons; de plus faibles quantités ont été obtenues à partir du cœur, du thymus, de la rate et du sang. Le foie de chien renferme approximativement deux fois plus d'héparine que le foie de bœuf. R. L.

Etudes sur l'héparine. III. La purification de l'héparine.

Studies on heparin. III. The purification of heparin. SCOTT (D. A.) et CHARLES (A. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 437. — Par cristallisation de l'héparine dans l'alcool chlorhydrique, il est possible d'obtenir une forme microcristalline riche en cendres et spécialement en chlorure de sodium. L'activité physiologique de cette substance atteint alors 459 unités par milligramme. La présence d'azote dans la molécule paraît établie, contrairement aux observations antérieures de SCHWITZ et FISCHER. R. L.

Le métabolisme de l'arginine. II. Le rapport entre la teneur en arginine de la ration et la production de créatine-créatinine pendant la croissance.

Arginine metabolism. II. The relation of the arginine content of the diet to the creatine-creatinine production during growth. MEYER (C. E.) et ROSE (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 461. — Des essais comparatifs ont été effectués sur des rats recevant une ration pauvre en arginine, la créatine et la créatinine étant recherchées à la fois dans la ration, dans le corps total et les excréta. Dans les conditions de l'expérience, il est apparu que la créatinine totale dépasse la proportion de ce corps qui résulterait de la seule destruction de l'arginine. La production de créatine et de créatinine n'est donc pas sous la dépendance immédiate de la quantité d'arginine préformée, présente dans la ration. R. L.

Formation de glycogène chez le rat blanc après administration orale des acides propionique, butyrique, valérique et caproïque.

Glycogen formation in the white rat after oral administration of propionic, butyric, valeric, and caproic acids. ECKSTEIN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 591. — L'ingestion d'acide propionique est rapidement suivie, chez le rat blanc, d'une augmentation de la teneur du foie en glycogène; cette augmentation s'observe également avec le propionate de sodium ou l'acide propionique à demi saturé. Avec les acides butyrique, valérique et caproïque, de même qu'avec leurs sels sodiques, on n'observe, par contre, aucune augmentation du glycogène hépatique. R. L.

La destinée du mannitol et du mannitan dans l'organisme animal. The fate of mannitol and mannitan in the animal body. CARR (C. J.), MUSSER (R.), SCHMIDT J. E. et KRANTZ J. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 721. — Le mannitol, principe sucré de la manne du *Fraxinus ornus*, donne, par déshydratation, du mannitan. La production de ce mannitan change profondément l'action physiologique du produit extrait de la manne. Le mannitol ingéré par des rats blancs permet la constitution de réserves de glycogène dans le foie; il n'en est pas de même du mannitan. Le mannitol se montre sans action sur le quotient respiratoire, tandis que le mannitan l'élève faiblement, mais nettement. Le mannitan est sans effet sur la glycémie et se montre sans action sur le shock insulinaire, tandis que le mannitol élève manifestement le taux de la glycémie. R. L.

Études sur le phosphore sanguin. I. La répartition du phosphore dans le sang entier et le sérum, le calcium sérique et la phosphatase plasmatique de la naissance à l'âge adulte. Studies of phosphorus of blood. I. The partition of phosphorus in whole blood and serum calcium and plasma phosphatase from birth to maturity. SIEBENS (G.) et WARWEG E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1932, **102**, n° 2, p. 749. — Le phosphore inorganique, lipodique, éthérifié et total du sang entier et du sérum, ainsi que le calcium sérique et la phosphatase plasmatique, ont fait l'objet de 159 déterminations sur des personnes s'échelonnant de la naissance à l'âge adulte. R. L.

Étude comparative des phénomènes de décoloration produits sur le bleu de méthylène par le lait et par les tissus animaux. BOUTARIC (A.) et JACQUINOT (T.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 144. — Il est vraisemblable que la réduction du bleu de méthylène par le lait frais en présence de formol, ou par les tissus animaux, s'effectue, dans les deux cas, par des mécanismes physico-chimiques comparables. R. D.

Chimie analytique. — Toxicologie.

Méthodes rationalisées pour le dosage de l'acide urique dans le sang non hémolysé et dans l'urine. Standardized methods for the determination of uric acid in unclotted blood and in urine. FOLIN O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 4, p. 141. — Modifications apportées aux techniques précédemment préconisées pour le dosage macro- ou micrométrique de l'acide urique du sang et de l'urine, par colorimétrie, en vue d'éviter les erreurs dues à la présence de tyrosine et de cyanamide. R. L.

La réaction de trichlorure d'antimoine avec les composés contenant des chaînes monohétérocycliques pentagonales. The antimony trichloride reaction with compounds containing five-membered mono-heterocyclic rings. LEVINE (V. E.) et RICHMAN (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **101**, n° 2, p. 373. — Le trichlorure d'antimoine en solution chloroformique (réactif de CARR et PRICE) donne avec les composés à chaînes monohétérocycliques pentagonales : pyrrol, thiophène, furfurane et dérivés, des réactions colorées caractéristiques. Ces réactions sont intensifiées ou modifiées par addition d'anhydride acétique. Elles ne sauraient être considérées comme typiques de la présence de la vitamine A, puisqu'elles sont obtenues

aussi bien, en dehors des substances mentionnées, par les stérols et des pigments autres que le carotène.

La réaction donnée par les huiles de poissons paraît fournie à la fois par la vitamine A et par des substances voisines possédant des propriétés chromogéniques. Il est probable qu'il existe, dans la vitamine A, un groupe chimique caractéristique qui est cause de cette réaction, mais n'est qu'un constituant de la vitamine A. R. L.

Une microméthode monométrique pour la détermination du carbone dans les composés organiques. A manometric micro-method for determination of carbon in organic compounds. VAN SLYKE (D. B., PAGE (I. H.) et KIRK (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, n° 2, p. 635. — Le gaz carbonique résultant de la combustion (en milieu humide) de la substance traitée est fixé par un alcali, puis libéré par un acide et mesuré en volume, dans des conditions déterminées. R. L.

La normalisation et l'expertise chimique. BAUÈRE (P.). *Annales des falsif.*, **26**, n° 301, p. 6. — L'auteur expose les raisons qui militent en faveur d'une normalisation aussi générale que possible, en matière d'expertise. Cette normalisation devrait porter : 1° sur les matières premières qui devraient être rigoureusement définies, ainsi que les produits fabriqués qui en dérivent; les compositions limites devraient être établies (permettant de considérer comme *anormal* tout produit s'écartant de ces limites), ainsi que les caractères physiques, mécaniques, les dimensions, etc.;

2° Sur les méthodes analytiques à employer, sur l'interprétation des résultats et aussi sur le matériel utilisé dans les analyses. L'auteur insiste sur l'utilité de la normalisation du matériel de laboratoire, verrerie et appareils divers, voie dans laquelle un certain nombre de constructeurs se sont déjà engagés, et qui emporte l'approbation de la plupart des chimistes analystes.

Divers comités et associations se préoccupent de cette question, parmi lesquels il faut citer le Comité supérieur de normalisation, l'Association française de normalisation et les bureaux de normalisation. Il est grandement désirable que ces diverses organisations travaillent en liaison étroite et en collaboration avec les services de répression des fraudes. A. L.

Variation de teneur en acides citrique et malique et en matières sucrées dans les fruits de myrtilles d'Alsace. GENLAUVE (A.) et LÉGO (L.). *Annales des falsif.*, **26**, n° 301, p. 12. — Dans les fruits de myrtille, l'acidité est due à un mélange d'acides malique et citrique. La teneur centésimale en acide citrique, faible dans les grains verts, atteint dans les grains demi-mûrs son maximum (1 gr. 10 %) et diminue légèrement dans les grains mûrs. Au contraire, la teneur par grain croît pendant toute la maturation. Pour l'acide malique, il est, dans les grains verts, sensiblement aussi abondant que l'acide citrique, puis diminue pour atteindre son minimum dans les grains demi-mûrs, et croître légèrement dans les grains mûrs. La proportion de l'acide malique à l'acide citrique est, dans ceux-ci, de 1/19.

Les matières sucrées augmentent également pendant la maturation pour atteindre 2,74 % dans les grains mûrs. A. L.

Analyse des laits formolés. FOUASSIER (M.). *Annales des falsif.*, **26**, n° 301, p. 24. — Un des meilleurs procédés de conservation des échantillons de lait destinés à l'analyse consiste à ajouter, à 250 cm³ de lait, 11 gouttes de

formol et une pastille de trioxyméthylène de 1 gr. Dans ces conditions, le formol donne avec la caséine un précipité en fines particules, qui englobent la matière grasse et montent lentement à la surface. L'activité des ferments lactiques est ralentie, mais non supprimée, et on a constaté, après deux ans, la présence de 3 gr. 6 d'acide lactique par litre. Cependant, la caséine précipitée reste en grande partie en suspension. En outre, la matière grasse, dans le goulot, garde l'aspect crémeux. Aussi, pour homogénéiser l'échantillon, il suffit d'un tamisage qui ne présente aucune difficulté.

Pour le dosage de la matière grasse, la méthode d'ADAM cesse d'être praticable si l'échantillon a été conservé un certain temps. Il faut avoir recours à la méthode de GERBER modifiée ainsi qu'il suit : on met dans le butyromètre 11 cm³ de lait, puis, peu à peu, en agitant, 40 cm³ d'acide sulfurique. On chauffe l'appareil, débouché, au bain-marie bouillant; le précipité formé disparaît et l'on a un liquide brun et non noir. On ajoute 1 cm³ d'alcool amylique, agite et centrifuge comme de coutume. A. L.

Sur les intoxications produites par des apiols falsifiés par le phosphate ortho-crésylique. TIFFENEAU (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 421. — Sur la proposition de M. TIFFENEAU, rapporteur, l'Académie adopte les vœux suivants :

1^o La délivrance de l'apiol ne doit être effectuée que par le pharmacien et sur ordonnance médicale, conformément à la loi de germinal ;

2^o Les caractères des apiols de toutes sortes doivent être précisés et une méthode de contrôle sera publiée afin d'obliger les fabricants et éventuellement les pharmaciens à ne délivrer que des apiols dûment vérifiés ;

3^o Le phosphate de créosote devra être introduit dans le tableau A des substances vénéneuses, car il contient du phosphate d'orthocrésyle.

R. D.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

La micro-analyse quantitative des sucres réducteurs et du saccharose des jus végétaux. The quantitative microanalysis of plant juice for reducing sugars and sucrose. SCHLENKER (F. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1933, 102, n° 4, p. 29. — Les jus végétaux apparaissent suffisamment clarifiés par défécation à l'acétate neutre du plomb, l'excès de plomb étant ensuite éliminé par addition de phosphate disodique. La technique de dosage des sucres, préconisée par FOLIN, semble donner ici les meilleurs résultats. R. L.

Les gommés du Niger. Gums from Nigeria. *Bull. of the Imper. Institute*, 1932, 30, n° 1, p. 12-16. — Cinq échantillons ont été examinés :

N° 1 : « Kolkol » (*Acacia Verek* = *A. Senegal*), obtenue par incision.

N° 2 : « Kolkol » (*Acacia Verek* = *A. Senegal*), obtenue par exsudation naturelle.

N° 3 : « Chiriri » (*Combretum leucanthum*).

N° 4 : « Marike » (*Anogeissus Schimperi*).

N° 5 : « Farakaya » (*Acacia Sieberiana*).

On a effectué la détermination des caractères physiques, du pourcentage d'humidité, des cendres et des matières insolubles dans l'eau, de l'acidité et de la viscosité. Tous ces produits ont de bonnes propriétés adhésives, mais les n°s 3 et 5 sont de couleur trop foncée. Les chiffres d'acidité fournis par les n°s 3, 4 et 5 sont élevés. Les diverses sortes étant de qualité trop

variable, ces gommés sont de moindre valeur que les gommés de Kordofan et du Sénégal. On peut les classer ainsi, par prix décroissants : n° 2, n° 4, n° 1, n° 3 et n° 5.

R. Dc.

Sous-produits de l'industrie du sucre de canne. By-products of the sugar-cane industry. FREEMAN (W. G.). *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, **30**, n° 4, p. 36-54. — Le sucre de canne baissant considérablement de valeur, on a cherché à utiliser au mieux les sous-produits de cette industrie. A partir des mélasses, on fabrique du rhum, de l'alcool industriel, de la neige carbonique, de la levure, un combustible et un engrais. La portion fibreuse de la canne, après extraction du jus (bagasse), peut fournir un papier d'emballage, de la soie artificielle, des plaques de fibre (« Celotex » « Vazcase »), un produit alimentaire pour animaux, un combustible et est parfois utilisée dans les manufactures d'explosifs à la place du Kieselguhr. Le gâteau retiré du filtre-pressé contient une cire qu'on peut utiliser dans la fabrication des crèmes à chaussures et des bougies.

R. Dc.

L'amélioration du coprah des îles Fidji. The improvement of Fiji copra. *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, **30**, n° 2, p. 125-139. — On obtient un coprah de meilleure qualité, grâce à un traitement au soufre et à une bonne dessiccation. Eviter l'emploi de noix germées. Pour préserver plusieurs mois les noix de coco de l'action des moisissures et des insectes, les traiter par une solution de carbonate de soude avant le traitement au soufre et la dessiccation.

R. Dc.

Le « papillon piqueur » de la canne à sucre « Diatraea ». Sugar-cane moth-borer (*Diatraea*). BOX (H. E.). *Bull. of the Imper. Institute*, 1932, **30**, n° 2, p. 185-197.

R. Dc.

Surveillance des dégâts causés par les insectes et les moisissures du cacao de l'Ouest-Africain avant l'emmagasinement en Europe. A survey of damage by insects and moulds to West Africa cacao before storage in Europe. Season 1930-1931. PASSMORE (F. R.). *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, **30**, n° 3, p. 296. — Énumération des insectes et moisissures qui ont été rencontrés.

R. Dc.

La poudre de caoutchouc non vulcanisé. Unvulcanised rubber powder. MARTIN (G.). *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, **30**, n° 4, p. 451. — Après avoir passé en revue les modes de fabrication de ce caoutchouc, l'auteur passe en revue les diverses utilisations possibles : tissus imitant le cuir, éponges de caoutchouc, matière de revêtement, industrie électrique, nouveaux types de matériaux par réactions chimiques, production de pâtes manipulées facilement et qu'on peut vulcaniser.

R. Dc.

L'essence de géranium. Geranium oil. *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, **30**, n° 3, p. 438. — Comparaison entre ce que donne l'industrie du géranium en Algérie et ce qu'elle pourrait donner aux États-Unis. La première partie de l'article est consacrée à la culture du *Pelargonium graveolens* en Algérie, à la préparation de l'essence et à son prix de revient. La seconde partie résume les essais entrepris aux États-Unis avec *Pelargonium odoratissimum*, en Floride, dans le sud du Texas et en Californie. On obtient de bons résultats si on cultive cette plante sur terrains légers, non exposés aux gelées, bien irrigués, le meilleur engrais étant le sulfate d'ammoniaque. Malheureusement le prix de la main-d'œuvre est trop élevé.

R. Dc.

Le thé du Nyasaland. Tea from Nyasaland. *Bull. of the Imper. Institute*, 1932, 30, n° 3, p. 263. — Etude de l'influence sur la qualité et la valeur marchande de ce thé, du temps, de la pression de l'enroulement et des périodes de fermentation. R. De.

Le thé du Nyasaland. III. Tea from Nyasaland. III. *Bull. of the Imper. Institute*, 1932, 30, n° 4, p. 434. — Etude de six échantillons de thé au sujet de leurs caractères physiques, chimiques et de leur valeur commerciale.

Les noix et l'huile de tung provenant de l'Empire britannique. Tung seed and oil from Empire sources. *Bull. of the Imper. Institute*, 1932, 30, n° 3, p. 271. — Les noix provenant des *Aleurites Fordii* et *montana* ont fourni des huiles de bonne qualité dont on a déterminé les constantes physiques et chimiques. R. De.

Les noix de karité de la Côte de l'Or. Shea nut from the Gold coast. *Bull. of the Imper. Instit.*, 1932, 30, n° 3, p. 282. — Description botanique des arbres et des différentes noix récoltées. Détermination des poids relatifs et de la composition des noix, de la quantité d'huile qu'elles contiennent et du pourcentage d'insaponifiable de ces huiles. R. De.

Recherches sur les phénomènes électro-capillaires. XI. Analyse des extraits d'organes. ARCISZEWSKI (W.), KOPACZEWSKI (W.) et ROSNOWSKI (M.). *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie*, 1932, vol. 43, fasc. 3, p. 328. — Ayant constaté que les propriétés capillaires des extraits d'organes commerciaux présentent des variations suivant l'origine et même suivant les livraisons, les auteurs ont eu l'idée d'appliquer l'analyse électro-capillaire à l'étude des extraits d'organes. Ils ne se sont cependant pas bornés à cette étude, et ils ont tout d'abord examiné les caractères physico-chimiques (densité, tension superficielle, viscosité, concentration ionique globale, pH, charge électrique, etc.), des constituants actifs de ces extraits, afin de déterminer les limites de sensibilité des méthodes physico-chimiques employées. Après avoir étudié par ces mêmes techniques les caractères des sucs d'organes (foie, pancréas), les auteurs ont finalement appliqué leurs résultats à l'étude des extraits d'organes. Puis, ils ont étudié la conductibilité électrique des tissus, afin d'apprécier, par la mesure de la perméabilité cellulaire, la fraîcheur des organes. L'analyse électro-capillaire leur a permis de constater que la richesse en principes actifs subit un affaiblissement marqué. Il en résulte pratiquement :

1° Que l'extraction des organes doit être faite aussitôt que possible après la mort de l'animal.

2° Que les extraits d'organes vieillissent rapidement, malgré la conservation à l'abri de la lumière, d'où nécessité de leur assigner un terme d'utilisation, après dosages appropriés.

3° Que l'analyse électro-capillaire permet souvent le contrôle de la richesse en principes actifs de certains extraits d'organes. J. RÉGNIER.

Homéopathie et homéopathes. I. Principes essentiels de l'homéopathie. II. Utilisation pratique des principes homéopathiques. KOPACZEWSKI (W.). *L'art médical*, 1933, n° 156, LIBERT, éd. Grasse. — L'auteur résume les résultats de recherches expérimentales tendant à donner un début d'explication à certains principes utilisés par les homéopathes (principes de similitude, de périodicité, des dilutions, de dynamisa-

tion). Il note que ces principes sont parfois conformes aux tendances de la science moderne, et il conclut qu'il « serait intéressant d'entreprendre une expérimentation systématique à ce sujet », à condition, toutefois, de s'adresser à des expérimentateurs avisés, et « en faisant abstraction, non de l'homéopathie, mais des homéopathes ».

J. RÉGNIER.

Sur un nouveau digitalique : le lombiry « *Cryptostegia madagascariensis* » Boj. PERROT (Em.) et RAYMOND-HAMEY. *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1475. — Le *Cryptostegia madagascariensis* constitue un digitalique nouveau paraissant appartenir au type ouabainique (toxicité intraveineuse de beaucoup supérieure à la toxicité par voie buccale). Les auteurs ont isolé, à partir de la fraction glycosidique active, un principe cristallisé : le cryptostégioside ou lombirine.

R. D.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Le quotient d'application et sa valeur pour la différenciation de substances à action semblable (Nouvelle méthode de dosage de petites quantités d'anesthésiques locaux). PULEWKA (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, 169, p. 482-497. — Sur la souris blanche, de nombreuses substances, en particulier les anesthésiques locaux, déterminent une forte mydriase. L'action pupillaire des faibles doses d'anesthésiques locaux n'est due que dans une partie des cas à une action sur le système nerveux central. La narcose ne supprime pas l'action mydriatique de la novocaïne administrée localement ou injectée. L'activité mydriatique des anesthésiques locaux suivants : cocaïne, tropacocaïne, psicaïne, alypine, novocaïne et percaïne n'est pas parallèle à l'action anesthésique locale, mais suit de très près la toxicité. L'auteur administre des doses d'anesthésiques locaux, présentant la même action mydriatique, par les différentes voies. Ces anesthésiques à action semblable présentent des quotients d'applications différents. L'auteur présente un procédé simple de caractérisation de petites quantités d'anesthésiques locaux biologique. Après injection sous-cutanée, les anesthésiques locaux comme la novocaïne et la percaïne peuvent être caractérisés dans l'urine par ce procédé.

P. B.

La constante complexe de la réaction entre la novocaïne et la caféine. LABES (R.) et RUTENBECK (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, 169, p. 557-575.

P. B.

Pharmacologie de la cocaïne. I. Sur la question de l'accoutumance des animaux de laboratoire à la cocaïne. (CLARKES H. A. et RINTELEN K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, 170, p. 239-245. — Essais d'accoutumance à la cocaïne : forte perte de poids des animaux recevant soit des doses faibles de cocaïne progressivement croissantes, soit des doses moyennes pendant un temps plus long; apparition d'une diminution de la tolérance à la cocaïne dans les deux cas après un temps de traitement relativement court. Dans une troisième série d'expériences, traitement des animaux par des doses élevées de cocaïne voisines de la dose convulsivante : la chute de poids qui apparaît au bout de quelques jours atteint un plateau, si l'on continue alors les injections de cocaïne à des doses très basses. Si ensuite on élève progressivement les doses, on ne constate plus de chute de poids et on réussit à atteindre et même dans quelques cas à dépasser la dose

convulsivante au bout de deux à trois mois de traitement. Comme l'état des animaux, à ces doses, est extrêmement précaire, bien que les convulsions soient légères, et comme la mortalité des animaux est grande, les auteurs ne pensent pas pouvoir parler ici d'accoutumance à la cocaïne, d'autant plus que les doses injectées sont au-dessous des doses mortelles pour l'animal non traité. P. B.

Pharmacologie de la cocaïne. II. Sort de la cocaïne dans le corps des animaux. OELKERS (H. A.) et RAETZ (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 246-264. — L'excrétion de la cocaïne chez le lapin, le cobaye et le chien, dans l'urine après une ou plusieurs injections de cocaïne est très faible et atteint 4 % de la quantité injectée. Les auteurs n'ont pas pu déceler la présence de cocaïne dans les fèces. Description d'une méthode de dosage de la cocaïne dans le sang, le foie, les reins et les muscles du cobaye et du lapin. Chez le lapin la cocaïne atteint son taux maximum dans le sang dix à quinze minutes après une injection sous-cutanée, une heure après on ne peut plus en déceler que des traces. La cocaïne apparaît rapidement dans le sang et dans les organes profonds, son taux dans le cerveau dépasse nettement celui dans le sang au bout d'un temps relativement court. Le foie en garde des quantités relativement grandes pendant un temps assez long. Les reins en renferment également de grandes quantités peu de temps après l'injection. P. B.

Pharmacologie de la cocaïne. III. Actions de la cocaïne sur l'organisme. OELKERS (H. A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 265-270. — Étude de l'action de la cocaïne sur les ferments. La pepsine, la trypsine, l'érypsine, la cathepsine, l'estérase du foie de porc et la diastase pancréatique sont peu sensibles à la cocaïne. La cocaïne par contre accélère l'action de la tyrosinase de la pomme de terre et inhibe la désintégration de l'urée par l'uréase du soja, la désintégration de la tributyrine par la lipase du sérum humain et le pouvoir réducteur du muscle de grenouille. Les altérations histologiques du foie et des reins des animaux soumis pendant un temps prolongé à l'action de la cocaïne montrent que la diminution de résistance dans l'intoxication cocaïnique chronique est due en première ligne à une altération des organes profonds. P. B.

Allongement de l'action anesthésique locale de succédanés anciens et nouveaux de la cocaïne sur la cornée après injection sous-cutanée de morphine. SMILGA (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 303-311. — La morphine, à des doses sans action sur le réflexe de fermeture des paupières, injectée sous la peau du cobaye, prolonge l'action anesthésique locale sur la cornée de la cocaïne et de ses succédanés. P. B.

Recherches expérimentales sur la pharmacologie de la percaïne, en particulier sur la résorption par la muqueuse vésicale. MÖLLER (K. O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 312-327. — La percaïne, en solution aqueuse, est très facilement résorbée par la muqueuse vésicale du cobaye, du lapin et du chien, sa toxicité est la même en injection sous-cutanée et en injection dans la vessie. L'adrénaline diminue la résorption vésicale de la percaïne, ainsi que l'addition de NaCl à la solution de percaïne. Avec une solution qui contient 0,50 % de CaCl_2 + 0,54 % de NaCl + 2 milligr. % d'adrénaline + la percaïne, la percaïne n'est plus résorbée par la muqueuse vésicale, et même après intro-

duction de grandes quantités de cette solution dans la vessie, pas de phénomènes d'intoxication. Par contre dans la solution précédente la percaïne ne perd pas ses propriétés anesthésiques sur la cornée. La percaïne est excrétée lentement, le chien excrète dans les premières vingt-quatre heures environ 12 % de la quantité injectée sous la peau. La dose mortelle moyenne est chez le cobaye de 15 milligr. par kilogramme en injection sous la peau ou dans la vessie et chez le lapin de 8 à 10 milligr. La toxicité de la percaïne est nettement diminuée par l'injection concomitante d'adrénaline.

P. B.

Quelques effets de la morphine et des autres alcaloïdes de l'opium sur la motilité intestinale de différents animaux. DREYER (N. B.). *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1933, 45, p. 397-406. — Chez les animaux de laboratoire ordinaires, la morphine et les alcaloïdes de son groupe excitent les mouvements de l'intestin grêle et du gros intestin. L'intestin grêle de cobaye semble faire exception à cette règle. La papavérine détermine une chute du tonus et une diminution de l'amplitude des contractions intestinales, cette action peut être antagonisée par la morphine.

P. B.

Études sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. III. Méthochlorures de morphine et de codéine. EDDY (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 319-328. — La transformation des bases tertiaires, morphine et codéine, en leurs sels d'ammonium quaternaire par la formation des méthochlorures détermine dans les deux cas une diminution marquée de l'action pharmacologique. Les deux méthochlorures étudiés présentent une action curariforme nette chez la grenouille quand ils sont injectés dans les sacs lymphatiques dans la proportion de 1/6 ou plus de la dose mortelle. Le blocage de l'hydroxyle phénolique par méthylation dans la formation de la codéine à partir de la morphine et du méthochlorure de codéine à partir du méthochlorure de morphine détermine la même modification des effets pharmacologiques. Dans les deux cas le composé méthylé présente une plus grande augmentation de l'excitabilité médullaire, une plus grande tendance au développement de convulsions, mais il est moins actif pour la production de tous les autres effets typiques de la morphine.

P. B.

Morphine et ferments. KEESER (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 167, p. 267-284. — Étude de l'influence de la morphine sur toute une série de ferments; les ferments suivants: pepsine, trypsine, érepsine, catépsine, phénolase et estérase du foie de porc sont peu sensibles à la morphine. Par contre l'activité des réductases, uréase, lécithase, phosphatase, lipases et la tyrosinase est influencée par les faibles concentrations de morphine, diminuée ou augmentée suivant la concentration. L'injection concomitante d'urée ou de glutathion élève la toxicité de la morphine. La morphine influence en première ligne les ferments des échanges intermédiaires protéiques et des phosphatides.

P. B.

Étude de l'action préventive du stovarsol (acide acétyloxaminophénylarsinique) dans la syphilis expérimentale. LEVADITI (G.), MEZGER (J.-G.) et SCHEN (M^{lle} R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1605. — Le stovarsol administré au lapin *per os*, à la dose de 0 gr. 45 à 0 gr. 20 par kilogramme, confère un état réfractaire antisiphilitique se manifestant d'un à sept jours au moins après l'inoculation infectante.

R. D.

Sur un mode de traitement préventif et curatif des réactions sériques par la médication benzo-salicylée. VINCENT (H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **107**, p. 549. — Dès l'apparition des premiers symptômes sériques on fait prendre au malade, toutes les heures d'abord, puis toutes les deux heures, une cuillerée à soupe d'une potion contenant 6 gr. de salicylate de sodium et 6 gr. de benzoate de sodium pour 200 cm³. Les symptômes réactionnels locaux et généraux disparaissent habituellement en quelques heures. R. D.

Recherches sur la glycurie dans le diabète rénal. LABBÉ (MARCEL), VIOLE (P.-L.) et NEPVEUX (FL.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1618. R. D.

Le traitement du diabète par l'insuline huileuse. LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et DAUNOIS. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 448. — L'insuline huileuse ne doit être utilisée que dans des cas particuliers. R. D.

Etudes sur les dérivés du phénanthrène. I. Comparaison du phénanthrène et de quelques produits de 2-, 3-, et 9-mono-substitution. EDDY (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 183-198. — Administration par voie buccale au chat de phénanthrène et de quatre séries de dérivés, chaque série comprenant trois membres dans lesquels un seul groupement chimique a été fixé sur le noyau du phénanthrène dans la position 2-, 3-, ou 9, groupements acétyl, acide carboxylique, hydroxyle et aminé. L'absorption de ces substances débute rapidement malgré leur presque complète insolubilité dans l'eau, les effets apparaissant une heure après l'administration, récupération lente, douze à vingt-quatre heures et plus. Le phénanthrène détermine une dépression générale modérée analogue à celle provoquée par les faibles doses de barbituriques. Tous les dérivés étudiés ont une action dépressive plus grande que le phénanthrène, le corps le plus actif dans chaque série étant le dérivé en position 3-. Parmi les dérivés en position 3-, l'ordre d'activité dépressive décroissante est le suivant : 3-aminophénanthrène, acide phénanthrène-3-carboxylique, 3-hydroxyphénanthrène et 3-acétylphénanthrène. P. B.

Action circulatoire de la dionine. GARDENANN (Ida). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **167**, p. 442-450. — La dionine, aux doses de 20-40-80 milligr. par voie veineuse détermine, chez le lapin, une chute plus ou moins intense de la pression artérielle, accompagnée d'une diminution de la circulation de l'intestin, des pattes et du rein et une augmentation de la quantité de sang du foie. Elévation concomitante de la pression veineuse et de la pression dans les oreillettes. Ce phénomène est conditionné par une insuffisance ventriculaire gauche, la dionine étant un toxique cardiaque. Sur le cœur irrigué par la méthode de LANGENDORFF, on obtient l'arrêt cardiaque déjà avec 0 milligr. 0008. L'action vasculaire s'ajoute à cet effet. Sur les poumons isolés et perfusés, la dionine détermine une diminution de la circulation qui doit être due, comme celle provoquée par la morphine, à une contraction des petites veines pulmonaires. La circulation coronaire du cœur isolé de cobaye est augmentée par la dionine. Sur les préparations vasculaires isolées du cobaye, la dionine dilate les vaisseaux et supprime dans une certaine mesure l'action de l'adrénaline. Action excitante des faibles doses sur l'intestin grêle de lapin et sur l'utérus de cobaye.

P. B.

Expériences sur l'animal sur l'action du haschich. MARX (H.) et ECKHARDT (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 395-406. — Etude de l'action du cannabinoïde brut et des différentes fractions et dérivés chez le lapin et le chien. P. B.

Action comparée de la strychnine et de la brucine sur la fatigue du muscle. CHAMRON (M.) et SALUSSOLA (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 633-635. — La strychnine donne un rendement musculaire moyen de 0,9; elle agit donc peu sur le muscle qu'elle ne favorise cependant pas. La brucine, par contre, donne un rendement moyen de 0,6; elle diminue donc considérablement le travail musculaire, ou identiquement accroît la fatigabilité du muscle et ceci d'une façon très régulière. P. B.

Des moyens employés pour combattre l'intoxication par la strychnine : méthodes anciennes et nouvelles. SIMON (I.). *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1933, **46**, p. 137-159. P. B.

Potentiels d'action du cortex optique sous l'influence de la strychnine. BARTLEY (S. HOWARD). *Amer. J. Physiol.*, 1933, **103**, p. 203-212. — La strychnine, appliquée en couche légère sur 2-4 mm² du cortex optique du lapin annule presque complètement les enregistrements oscillographiques de l'activité spontanée de grandes portions du cortex. Pendant cette diminution, apparaissent spontanément de grandes ondes simples, d'abord isolées, puis en groupes de nombre variable, au niveau et à quelque distance de la région soumise à l'action de la strychnine. La réponse corticale normale à l'excitation du nerf optique, constituée par cinq ondes de potentiel, est ramenée au premier composant seul dans l'aire notablement touchée par la strychnine. La réduction de l'enregistrement de l'activité spontanée sous l'action de la strychnine n'indique pas une cessation véritable d'activité, mais plutôt un asynchronisme complet des réponses des éléments séparés tels que leurs effets se contrebalancent dans l'enregistrement. P. B.

Action de la strychnine sur les réflexes de Hering-Breuer. CREED (R. S.) et HERTZ (D. H.). *J. of Physiol.*, 1933, **78**, p. 85-95. — Le relâchement diaphragmatique chez le lapin, provoqué par l'inflation du poumon, n'est jamais remplacé par une contraction après administration de strychnine. Comme l'a montré BREMER, la strychnine ne convertit donc pas une inhibition centrale en une excitation centrale, mais facilite le passage des processus excitatoires à travers les arcs réflexes. Sous l'influence de la strychnine, l'amplitude des mouvements respiratoires du diaphragme est augmentée dans les préparations décérébrées, sans augmentation de la fréquence. La dose mortelle de strychnine pour le lapin décérébré est de 0,15 à 0 milligr. 20 par kilogramme. La déflation du poumon chez le lapin détermine une augmentation du tonus diaphragmatique. Quand la pression intrapulmonaire est diminuée de plus de 2 cm. Hg, la respiration devient plus lente que normalement; si la diminution de pression est plus faible, la respiration s'accélère. P. B.

Action de la vératrine, du curare et de la strychnine sur la réponse du nerf myélinisé. FROMHERZ (H.). *J. Physiol.*, 1933, **78**, p. 67-74. — Les nerfs myélinisés (sciatique de grenouille) ne sont pas modifiés ou seulement légèrement modifiés par la vératrine, le curare et la strychnine aux concentrations suffisantes pour déterminer leurs effets caractéristiques

sur les préparations neuro-musculaires. La drogue semble rester soit en solution dans les liquides entre les fibres ou absorbée par leurs gaines. Quand un nerf est cependant complètement asphyxié dans l'hydrogène, ces trois substances peuvent pénétrer et après réadmission de l'oxygène on observe leurs effets caractéristiques. Le nerf, vétratrinisé après asphyxie et récupération, présente un potentiel consécutif prolongé d'une grandeur considérable persistant pendant un grand nombre de minutes. Les nerfs soumis à l'action du curare et de la strychnine voient leur réponse à une excitation très diminuée. Quand le bout central d'un nerf d'une préparation neuro-musculaire est vétratrinisé par immersion dans la drogue, suivie d'asphyxie et de récupération, le muscle attaché au nerf présente une secousse isolée normale à un choc pratiqué au niveau de la section intoxiquée du nerf, bien que le nerf lui-même donne un effet vétratrinique caractéristique. Vraisemblablement, en effet, l'effet vétratrinique n'est pas dû à une réponse répétée transmissible à un choc isolé.

P. B.

Action des poisons convulsivants (strychnine, picrotoxine et samandarine) sur les organes à muscles lisses. GESSNER (O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **167**, p. 244-250. — Sur la trompe de l'extrémité antérieure, isolée dans l'eau de mer à la température de la pièce, présentant des contractions rythmiques chez le ver marin *Sipunculus nudus*, la strychnine et la samandarine aux concentrations de 10^{-4} (souvent) et de 10^{-3} (toujours) déterminent une élévation du tonus et une excitation des contractions rythmiques avec augmentation de la fréquence et la plupart du temps diminution de l'amplitude. Cette action excitante n'est pas supprimée par les concentrations de nicotine et d'adrénaline qui arrêtent normalement les contractions rythmiques de l'organe. La picrotoxine de 10^{-8} à 10^{-4} n'a pas d'action sur le tonus et les contractions rythmiques du siponcle, à 10^{-3} elle est souvent sans action ou détermine une diminution modérée des contractions rythmiques, agissant comme un paralysant. Sur l'amnios isolé de poule dans le Tyroble à 37° , les trois convulsivants étudiés présentent une action excitante aux faibles concentrations (10^{-6} à 10^{-3}), la strychnine et la samandarine élèvent le tonus, la fréquence et l'amplitude des mouvements pendulaires, la picrotoxine augmentant surtout la fréquence et l'amplitude et peu le tonus. Les fortes concentrations de strychnine, de picrotoxine et de samandarine (10^{-1} souvent, 10^{-2} toujours) déterminent un fort abaissement du tonus avec paralysie réversible.

P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|--------|
| Mémoires originaux : | | noyaux atomiques. La radioactivité artificielle (<i>à suivre</i>) | 604 |
| A. GORIS, A. et C. CHALNETTA. La Coca et les décrets de 1930 et 1931 (<i>à suivre</i>) | 577 | Revue de pharmacie galénique : | |
| ANDRÉ BEAUNE. Propriétés pharmacodynamiques comparées de quelques glucosides cardiotoniques (ouabaine, k-strophanthine, convallamarine, cymarine) | 590 | A. BERMOND. Totaquina | 614 |
| JEAN RÉGNIER et ROBERT DAVID. De la conservation de la cocaïne après stérilisation (<i>suite et fin</i>) | 595 | Notice biographique : | |
| Revue de chimie-physique : | | EM. PERROT. Le professeur ROBERT CHODAT (1865-1934). | 619 |
| RAYMOND CHARONNAT. La chimie des | | Bibliographie analytique : | |
| | | 1° Livres nouveaux | 621 |
| | | 2° Journaux, Revues, Sociétés savantes | 625 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾

La Coca et les décrets de 1930 et 1931.

La Coca est une drogue qui vient de la Cordillère des Andes, du Pérou et de la Bolivie où elle était couramment employée par les indigènes « pour leur donner la force » bien avant la conquête de ce pays par PIZARRE, vers 1530.

Elle fut surtout connue en Europe par les écrits de GARCILASO DE LA VEGA, métis né à Cuzco (1540-1616) d'un père espagnol et d'une mère péruvienne de sang royal, ce qui l'incita à prendre le nom de « *Inca de la Vega* » en l'honneur de ses ancêtres par alliance.

Grâce à de persévérantes recherches, facilitées par son origine, il écrivit une histoire de ce pays qui fut traduite en anglais en 1688.

On connut alors le nom de cette plante, aux vertus particulières, rapportées en termes élogieux, par COWLEY, et dont les indigènes faisaient une consommation tellement exagérée, que l'Eglise et le Gouvernement s'étaient mis d'accord pour essayer de supprimer la culture de la coca.

Les gouverneurs, impuissants à réprimer une coutume très ancienne, trouvèrent plus politique de composer avec l'abus, en imposant cette plante d'une taxe excessive, et de monnayer le vice de leurs administrés en en faisant un revenu d'État.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

JOSEPH DE JUSSIEU, l'oncle du célèbre botaniste LAURENT DE JUSSIEU, ayant vécu trente-six ans au Pérou, envoya en 1750 des spécimens de cette plante qui fut classée par DE LAMARCK dans le genre *Erythroxylon*. La description ne parut qu'en 1786 sous le nom d'*Erythroxylon Coca*, Lam. (*Encyclopédie de LAMARCK*, t. 2, p. 395).

En 1789, CAVANILLES en donna un excellent dessin dans un travail très rare et difficile à se procurer.

La coca fut inscrite au Codex de 1866.

Les opinions sur les dangers de l'emploi quotidien de la coca furent au début assez contradictoires. PÖPPIG prétendait qu'elle était très nuisible aux Indiens et pouvait causer des ravages aussi considérables que l'usage de l'opium, ou l'abus des boissons alcooliques. VON TSHUDI, au contraire, la considère comme une drogue bienfaisante aidant l'Indien à supporter de grandes fatigues.

C'est dans le livre de PRESCOTT (1847), *La Conquête du Pérou*, que l'on trouve bien décrites les propriétés de la coca. Les Indiens, dit-il, « avec une petite provision de coca dans leur poche et une poignée de maïs grillé, accomplissent de pénibles voyages sans fatigue ou tout au moins sans se plaindre ».

Les premières expériences physiologiques sur la valeur dynamique de la coca furent faites par ROBERT CHRISTISON, en 1870, sur deux étudiants en médecine, épuisés par une marche longue et fatigante, et qui furent réconfortés par l'absorption d'une infusion de coca rendue alcaline par addition de carbonate de soude, ainsi que cela se pratiquait au Pérou. Par la suite, R. CHRISTISON contrôla sur lui-même, cette action particulière au cours de nombreuses ascensions avec pour tout soutien et nourriture 3 gr. 25 de feuilles de coca, employées en mastication.

L'alcaloïde de la coca, la *cocaïne*, fut découvert en 1855 par GAEDEKE, en 1859 par NIEMANN, mais son pouvoir anesthésiant ne fut réellement connu qu'en 1882, bien que déjà, en 1857, SAMUEL PERCY avait pu constater une diminution de la sensibilité de la langue au cours de la mastication des feuilles de coca.

La cocaïne fut employée pour la première fois par l'oculiste viennois KÖLLER pour l'insensibilisation de la cornée et de la conjonctive, puis par les laryngologistes FAUVEL et COUPARD pour anesthésier le pharynx et le larynx.

Son emploi pour l'anesthésie locale dans les opérations chirurgicales fut surtout préconisé par RECLUS vers 1890.

La cocaïne et le chlorhydrate de cocaïne figurèrent, pour la première fois, au *Supplément du Codex* de 1895, suivis de la mention *toxique*, puis dans l'édition de 1908 avec la même mention. De plus, ils furent ajoutés à la liste des substances vénéneuses, inscrites à la « Pharmacopée française », qui devront être tenues dans un endroit sûr et fermé à clé. Le vase, contenant le médicament, doit porter une étiquette rouge orangé

avec le nom du produit en caractères noirs et une étiquette rouge orangé faisant le tour du flacon et portant en caractères noirs la mention TOXIQUE.

Sur la fin du siècle dernier, la cocaïne eut une vogue considérable en chirurgie; depuis, elle a été détrônée par la stovaine et surtout la novocaïne dans les interventions chirurgicales, mais elle est encore couramment utilisée en oto-rhino-laryngologie et en oculistique.

Malheureusement la cocaïne a été employée à des fins moins nobles et la « neige » s'est fabriquée par tonnes, beaucoup plus pour des usages délictueux que médicaux.

Comme « *les lois suivent les mœurs* », sa consommation anormale, détournée de ses buts curatifs, a eu pour conséquence une réglementation de plus en plus rigoureuse.

La Convention internationale de La Haye (23 janvier 1912) eut pour résultat, en France, l'établissement de la Loi du 12 juillet 1916, destinée à remplacer l'Ordonnance de 1846.

Les circonstances rendaient urgentes et nécessaires l'adoption de mesures spéciales pour contrôler par tous les moyens le commerce des stupéfiants et en supprimer les abus avec la dernière énergie.

La Loi du 12 juillet 1916 ayant laissé à l'autorité administrative le soin de dresser la liste des toxiques et de tracer les règles nécessaires à la délivrance de ces substances, c'est alors que parut le *Décret du 14 septembre 1916*. Celui-ci comporte les règles relatives aux achats et aux ventes ainsi qu'à l'importation, la détention et la transformation, même par des particuliers ne faisant pas nettement commerce de ces substances.

Le décret de 1916, ayant prévu la division des substances vénéneuses en trois catégories suivant leur degré de toxicité, et la rigueur plus ou moins grande des prescriptions à imposer à leur commerce, la cocaïne, ses sels et ses dérivés furent inscrits dans la catégorie des *toxiques stupéfiants* (tableau B) soumis à un régime extrêmement sévère (1) et obligatoirement inscrits sur un *registre spécial visé par l'autorité*.

Puis devant les nécessités nouvelles, commandées par un abus de plus en plus grand, il fallut renforcer les mesures précédemment arrêtées, et contrôler plus sévèrement encore le commerce des stupéfiants. La Convention de Genève du 19 février 1925 entraîna, en France, l'abro-

1. N. B. — Les ordonnances médicales doivent porter le nom et l'adresse du médecin, la date de l'ordonnance, l'inscription en toutes lettres des quantités prescrites, la signature du médecin. Les pharmaciens doivent conserver l'ordonnance, la transcrire sur un registre; elles ne peuvent être renouvelées sans une nouvelle prescription.

Le décret de 1916 interdit au médecin de prescrire le médicament pour plus de sept jours. La cocaïne et ses sels ne peuvent être prescrites qu'en solution ou en poudre mélangée à d'autres poudres. L'article 40 du décret interdit, en effet, aux pharmaciens de délivrer, même aux médecins pour leurs besoins professionnels, des stupéfiants en nature.

gation des articles 30 à 40 inclus du *Décret* du 14 septembre 1916 et leur remplacement par le décret du 30 mars 1930.

En conséquence, au tableau B rectifié, figurent :

1° Feuilles de coca;

2° Cocaïne brute, ecgonine;

3° Cocaïne *l*, ses sels et ses dérivés;

Ecgonine *l*, ses sels et ses dérivés;

4° Toutes les préparations *figurant* ou *non* dans la Pharmacopée et contenant de la cocaïne en proportion *dépassant un millième*.

Il s'ensuit donc que : 1° la *feuille de coca* a pris rang dans la catégorie des matières naturelles pourvues de propriétés stupéfiantes et qu'elle doit être placée dans l'armoire aux poisons et soumise à l'inscription sur un registre spécial; 2° que les préparations à base de coca, contenant plus du taux fixé de principes stupéfiants, sont également soumises à cette règle.

Toutefois l'arrêté du 17 juillet 1931 apporta quelques adoucissements à cette obligation draconienne, et exonéra de toute inscription ou comptabilité l'emploi annuel de 5 K^{os} de feuilles de coca.

Les *préparations à base de coca* inscrites au Codex sont les suivantes :
Extrait fluide de coca (à poids égal de feuilles de coca).

Extrait mou de coca (Codex 1884).

Teinture de coca.

Vin de coca.

Ces préparations resteront exonérées dès lors que la proportion de cocaïne qu'elles renferment sera égale ou inférieure à celle fixée par le décret (0,10 %).

Si la feuille de coca a été inscrite sur ce tableau, c'est que cette feuille est employée industriellement pour l'extraction de la cocaïne et ce fait méritait un examen attentif du Comité d'Hygiène de la Société des Nations qui menait la lutte contre l'emploi de ces stupéfiants.

On comprend alors que le « Bureau d'Hygiène de Genève » ait voulu contrôler le trafic de la feuille de coca qui pourrait servir illicitement à la préparation de la cocaïne.

Une troisième Convention (13 juillet 1931) a eu pour objet de préparer la limitation de la fabrication des stupéfiants et la réglementation plus rigoureuse de leur distribution; elle aboutit en France à l'*Arrêté du 15 septembre 1933* qui intéresse surtout les fabricants d'alcaloïdes.

Le commerce et la fabrication des stupéfiants, qui, jusqu'alors, étaient libres (les intéressés étant simplement tenus de faire à la mairie de leur commune une *déclaration* dont récépissé leur était donné), furent désormais subordonnés à une autorisation délivrée, sur avis d'une Commission par *arrêté ministériel*.

Le Comité d'Hygiène de la Société des Nations fixa, d'autre part, la quantité de cocaïne qui pourrait être préparée actuellement dans chaque pays.

Nous donnons les quantités envisagées pour 1934 en France (1).

| COCAÏNE Quantité nécessaire | QUANTITÉ nécessaire au maintien de stocks | TOTAL des quantités nécessaires | NIVEAU des « stocks » en réserve |
|---|--|--|---|
| 1934. — 400 K [»] avec 50 K [»] de marge. | 240 K [»] | 640 K [»] | 350 K [»] |

Il apparaît donc que la préoccupation principale des participants aux Conférences de Genève a été de connaître dans chaque pays les points d'arrivée des feuilles, d'en suivre les destinations et de surveiller attentivement l'extraction de l'alcaloïde dans le but d'empêcher toute utilisation en dehors de la pratique médicale.

Le tableau d'importation des feuilles de coca, au cours des trois années 1930, 1931, 1932, montre très nettement que la quantité de cocaïne fabriquée est en rapport avec celle des feuilles importées en France.

| | STOCK en fin d'année | IMPORTATION | CONSOMMATION | COCAÏNE fabriquée | COCAÏNE consommée |
|---------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 1930. — | 28.758 K [»] | 95.520 K [»] | 64.303 K [»] | 831 K [»] | 445 K [»] |
| 1931. — | 59.163 — | 22.520 — | 22.633 — | 373 — | 317 — |
| 1932. — | 24.814 — | 52.836 — | 24.889 — | 297 — | 389 — |

Il est incontestable que ce ne sont pas les pharmaciens qui ont été directement visés par cet arrêté concernant la fabrication de la cocaïne; mais le contrôle de la fabrication des alcaloïdes a conduit le Bureau de Genève au contrôle du trafic de la feuille pour réprimer les fabrications illicites. Le premier résultat est incontestablement un ennui pour le pharmacien.

Il importe donc d'examiner quelles sont les répercussions que peuvent avoir des décisions internationales, sur les préparations inscrites à la Pharmacopée.

Nous diviserons cet exposé en trois parties.

1^o Étude de la matière première. *Feuilles de coca.*

2^o Étude des préparations galéniques.

3^o Méthodes de dosages des bases cocaïniques et ecgoniniques.

LA FEUILLE DE COCA

L'Erythroxylon Coca Lamarck est un petit arbrisseau de 1 m. 50 à 2 m. 50 de hauteur, avec des rameaux dressés, qui croît spontanément sur les plateaux des Andes, du Pérou et de la Bolivie, à une altitude de 700 à 4.700 mètres. Il est cultivé depuis longtemps dans ces régions par les indigènes pour leur usage.

Les feuilles sont alternes, brièvement pétioleées, entières, ovales, aiguës,

1. Chiffres fournis par la Section d'Hygiène de la Société des Nations.

de 4 cm. de long sur 2 à 3 cm. de large. Le limbe est marqué d'une nervure médiane saillante à la face inférieure, accompagnée de chaque côté de deux fausses nervures qui ne sont que les empreintes des bords du limbe, dues à la préfoliation; ces empreintes regagnent la nervure médiane vers le sommet et la base, et délimitent un petit espace désigné sous le nom d'*area*.

Au point de vue anatomique, la feuille est caractérisée par l'aspect des cellules de l'épiderme inférieur qui portent des protubérances centrales, qui vues de face se projettent sous forme de petits anneaux placés à l'intérieur des cellules épidermiques.

Les stomates sont entourés par deux cellules allongées parallèles à l'ostiole et dépourvues de protubérances. Toutes les cellules épidermiques sont polygonales à parois rectilignes, et certaines non pourvues également de protubérances renferment de petits cristaux octaédriques d'oxalate de calcium.

L'*Erythroxylon Coca* possède de nombreuses variétés dont l'étude a été faite par Rusby qui admet que les feuilles de *Coca de Bolivie*, de *Huanuco* et celles originaires du Brésil et de l'Argentine proviendraient de l'*Erythroxylon Coca* Lamarck var. *bolivianum* Burck.

Les feuilles connues sous le nom de *Coca du Pérou*, *Coca de Truxillo* seraient fournies par l'*E. Coca* Lamarck var. *nova-granatense* Morris.

La coca est cultivée dans les pays d'origine et aussi au Chili, à la Nouvelle-Grenade, mais surtout à Ceylan et à Java.

L'espèce cultivée à Ceylan serait rapportée à la variété *nova granatense*, tandis que celle de Java serait l'*E. Coca* var. *spruceanum* (*E. spruceanum*).

Au point de vue commercial on trouve sur le marché :

1° *Coca de Bolivie ou de Huanuco* : à feuilles petites mesurant de 4 à 5 cm. de longueur et de 2 à 3 cm. de largeur, avec des nervures médianes saillantes et les empreintes parfois assez peu visibles. Elles seraient produites par l'*E. Coca* var. *bolivianum*.

La coca de Cuzco serait à ranger dans les Cocas de Bolivie moins appréciées.

2° *Coca du Pérou ou de Truxillo* à feuilles plus grandes, plus colorées avec les deux lignes courbes plus visibles. Produites par l'*E. Coca* var. *nova-granatense*.

3° *Coca de Java* qui n'arrive généralement qu'en poudre grossière et qui n'est qu'une variété à petites feuilles produite par l'*E. Coca* var. *spruceanum*.

EMPLOI. — La feuille de coca fut mentionnée au Codex de 1866 dans la liste des substances employées en nature; elle ne servait alors à l'obtention d'aucune préparation pharmaceutique.

Au Codex de 1884, sont mentionnés : la poudre, la tisane, la teinture, l'extract mou et le vin de coca.

Ces mêmes préparations existent au Codex de 1908, avec cette diffé-

rence que l'*extrait fluide* a pris la place de l'*extrait mou* supprimé.

La matière première exigée, en 1884, était l'espèce type *Erythroxylon Coca* Lamarek (*), mais le Codex de 1908 compléta judicieusement cette désignation en ajoutant « *et ses variétés* » : l'*E. Coca* var. *bolivianum* et l'*E. Coca nova-granatense*.

C'est d'ailleurs ce que l'on trouve dans toutes les Pharmacopées qui ont gardé les préparations de coca : *Argentine, Belgique, Espagne, France, Italie, Mexique, Roumanie, Suisse*.

Si les Pharmacopées suisse et italienne mentionnent encore l'*E. Coca* Lamarek, type, comme officinal, la Pharmacopée belge adopte uniquement la coca de Bolivie. Quant à la Pharmacopée espagnole (1930), elle admet toutes les variétés, même celles « cultivées à Ceylan et à Java », mais il faut ajouter que les feuilles de coca n'entrent dans aucune préparation et sont surtout employées, en ce pays, sous forme de gargarismes.

C'est la première Pharmacopée qui adopte la coca de Java, *E. spruceanum*, comme officinale, bien que cette matière première existe sur le marché européen depuis 1890, et, qu'en 1918, M^{lle} REENS (†) ait soutenu l'opinion que la feuille de coca de Java se prêtait très bien à la fabrication des préparations pharmaceutiques qui auraient « l'avantage de contenir une quantité supérieure d'alcaloïdes », sans vouloir préjuger de leur activité thérapeutique.

Les Pharmacopées : *allemande, anglaise, autrichienne, japonaise*, et celle des *Etats-Unis* ont supprimé la coca et les préparations de coca dans leurs dernières éditions, de sorte que *les pays latins sont les seuls à avoir gardé cette drogue dans leur formulaire légal*.

La Pharmacopée des Etats-Unis (1918) avait adopté la coca de Huanuco, *E. Coca*, et la coca de Truxillo sous le nom de *E. truxillense* Rusby, et la Pharmacopée anglaise l'*E. Coca* et ses variétés, les autres Pharmacopées l'*E. Coca*.

En résumé dans tous les pays on recommande pour les usages pharmaceutiques les deux produits commerciaux : *coca de Bolivie* et *coca du Pérou*; cette dernière n'arrivant presque plus dans le commerce, c'est donc la coca de Bolivie qui sert presque exclusivement pour les préparations pharmaceutiques.

COMPOSITION. — La composition chimique de la feuille de coca a été très étudiée et les produits isolés sont nombreux.

Les plus importants sont incontestablement les alcaloïdes auxquels la plante doit son activité, mais il est intéressant de connaître tous les principes immédiats qui peuvent intervenir pour conditionner les caractères organoleptiques des préparations galéniques.

1. La coca a été cultivée depuis si longtemps qu'il serait peut-être difficile de trouver l'espèce type.

2. E. REENS. La coca de Java. *Th. Doc. Un. Pharm.*, Paris, 1919, et *Bull. Sc. pharm.*, 1919, 26, p. 498-503.

Les feuilles de coca renferment :

1° De 6 à 11 % de cendres ;

2° De l'essence dans la proportion de 0,6 à 0,10 % pour la coca de Java et 0,02 % pour les « cocos de l'Amérique du Sud » ; ces dernières ont cependant une odeur plus suave. Cette essence renferme du salicylate de méthyle non préformé et provenant très certainement d'un dédoublement glucosidique, car lorsqu'on froisse de très jeunes feuilles de coca on perçoit nettement cette odeur désagréable ;

3° Une cire qui est surtout formée : de *palmitate de β -amyrine*, de *β -cétoténone*, de *cérine* ou *cérotate de céryle* ; on y trouve aussi les produits de décomposition de cette cire : la *β -amyrine* et l'*acide palmitique*.

Cette cire qui se trouve à la surface des feuilles passe dans les préparations alcooliques et surtout l'extrait fluide, et le précipité que l'on obtient en versant cet extrait dans l'eau est dû, en grande partie, à cette cire et à la chlorophylle ;

4° Un *phytostérol* ;

5° Des *matières colorantes* du groupe des hétérosides : parmi celles-ci la plus importante est le *cocacitrin* qui est identique au *quercitrin* (glucose + quercétine) très répandu dans le règne végétal ; puis la *cocaflavine* et son produit de dédoublement, la *cocaflavétine* ;

6° Des *tanins* : l'*acide chlorogénique*, l'évogyre, combinaison de l'acide caféique et quinique, appartenant par conséquent au groupe des taninides. L'*acide cocatannique* qui ne serait, d'après certains auteurs, qu'un mélange de cocacitrin et de la cocaflavine ;

7° Enfin des *acides* : ces derniers proviennent surtout d'un dédoublement des alcaloïdes, ils existent en très petite quantité : acides benzoïque, cinnamique, truxillique et aussi l'acide protocatéchique ;

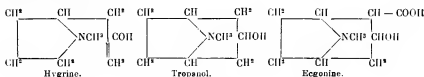
8° Les *alcaloïdes* que l'on range souvent en trois groupes :

a. Groupe de la *méthylpyrrolidine* : *hygrines* ;

b. Groupe du *pseudotropanol* : *tropacocaïne* ;

c. Groupe de l'*ecgonine*, le plus important, comprenant les : *ecgonéines* et *méthylecgonéines* ou *cocaïnes*.

Ces trois groupes en apparence très différents ont entre eux des *relations très probables*, car de la forme énolique de l'hygrine (1) on peut passer au tropanol ou au pseudotropanol, par cyclisation, et de celui-ci à l'ecgonine, par carboxylation, réactions qui se réalisent fréquemment dans les végétaux.

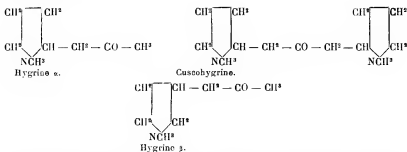


1. N.-B. — La forme cétonique donnerait la tropinone.

De sorte qu'on pourrait dire que le noyau fondamental des alcaloïdes de la coca est le noyau *tropane fermé* ou *ouvert*, noyau formé du groupe pipéridinique et du groupe pyrrolidique accolés.

I. — ALCALOÏDES DU GROUPE DE LA MÉTHYLPYRROLIDINE.

A. Les *hygrines* sont au nombre de trois : hygrine α , hygrine β et cuscohygrine.

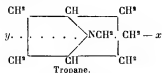


Ces alcaloïdes existent en petite quantité dans les feuilles de coca, environ 0,02 % (1). Ils sont volatils, entraînés par la vapeur d'eau, *solubles dans l'eau*, l'alcool et l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole. Optiquement inactifs (Cuscohygrine) ou faiblement lévogyres (Hygrine α) $[\alpha]_D^{25} = -1.3$.

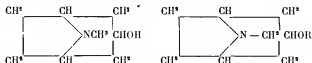
II. — ALCALOÏDES DU GROUPE PSEUDOTROPANOL.

B. La *tropacocaïne*, $C^{15}H^{19}NO^3$, ne dérive pas du noyau tropanol mais de son isomère stéréochimique, le pseudotropanol.

Le noyau tropane présente deux carbones asymétriques mais avec un plan de symétrie $x...y$ et ne possèdent par conséquent ni isomère optique, ni isomère de position.

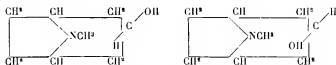


Le tropanol ou les éthers de tropanol ayant également un plan de symétrie n'auront pas d'isomère optique.



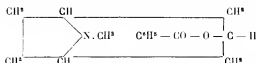
4. Il en existerait environ 3 à 5 % dans la cocaïne brute.

Mais la fonction alcool secondaire (OH) ou les fonctions esters (OR) peuvent être orientées dans la molécule de deux façons par rapport au groupement $N-CH^3$; ce que nous pourrions représenter par les deux schémas suivants :



On aura ainsi deux *isomères géométriques* (isomère *cis-trans*). L'un sera le noyau *tropanol* (tropine), l'autre le noyau *pseudotropanol* (pseudotropine).

Le tropacocaïne serait alors l'éther benzoïque de la pseudotropine.



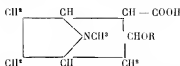
Cette tropacocaïne est *optiquement inactive*, *insoluble dans l'eau*, soluble dans l'*éther*, le *chloroforme*, le *benzène*, l'*alcool*.

Cet alcaloïde n'existerait que dans les *feuilles de coca de Java*, on ne le trouverait pas dans les feuilles de coca de l'Amérique du Sud.

La tropacocaïne est un *anesthésique* comme la cocaïne, mais moins toxique que cette dernière. Elle n'est pas *mydriatique* comme le sont les dérivés du noyau tropanol estérifiés par un acide-alcool aromatique.

III. — ALCALOÏDES DU GROUPE DE L'ECGONINE : ECGONINES, MÉTHYLECGONÉINES.

Les ecgonéines et méthylecgonéines dérivent du noyau de l'ecgonine qui est le noyau tropanol possédant une fonction acide, voisine de la fonction alcool.

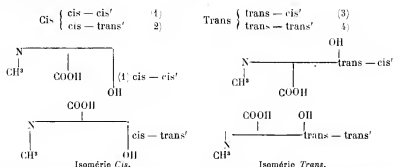


Comme pour le tropanol il y aura deux positions différentes de la fonction alcool libre ou estérifiée et il existera une *ecgonine* et une *pseudoecgonine*, comme il existait une *tropine* et une *pseudotropine*. Il y aura donc deux isomères : *cis-trans*, dépendants du groupement alcool secondaire.

Mais une isomérisie du même ordre pourra se produire avec le groupement $COOH$ suivant son orientation.

Les isomérisies *cis* et *trans* dues au groupe alcool pourront donc exister avec les formes *cis'* et *trans'* dues au groupe carboxyle.

Il y aura donc quatre stéréo-isoméries que l'on pourrait représenter par le schéma :



Mais du fait de la présence du groupement COOH, la molécule n'a plus de plan de symétrie, l'*isomérisme optique* va apparaître chez les composés précédents. Il y aura des dérivés *droits*, *gauches* et *racémiques*.

Chacun des quatre isomères précédents ayant trois isomères optiques, c'est donc douze *ecgonéines* et douze *méthylecgonéines* qui pourraient exister, suivant que le groupe COOH sera éthérifié ou non.

En réalité il existe : 1° Des *alcaloïdes ecgoniniques* dérivant de l'éthérification de la fonction alcool par un acide aromatique, la fonction acide restant libre; ce seront des *ecgonéines*.

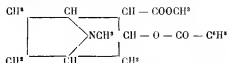
2° Des *alcaloïdes cocaïniques* dérivant d'une double éthérification : de la fonction COOH par un groupement méthyle *constant* pour toutes les cocaïnes, et de la fonction *alcool secondaire* par un acide aromatique variable suivant les cocaïnes.

On peut les considérer comme des *méthylecgonéines*.

Les différentes cocaïnes (*méthylecgonéines*) et *ecgonéines* (*ecgonéines*) qui ont été isolées des feuilles de coca sont :

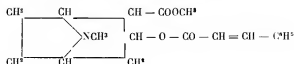
La *cocaïne* proprement dite, éther benzoïque de la méthylecgonine (GAEDEKE, 1855; NIEMANN, 1859), lévogyre $[\alpha_D] = -29^\circ$, *insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, l'éther de pétrole, la benzène*. Facilement hydrolysable dans un milieu aqueux ou légèrement alcoolique. Ne réduit pas le MnO^+K . *Fortement anesthésique*.

La présence de *cocaïne racémique* dans les feuilles est douteuse, mais ne serait pas impossible.



La *cinnamyl-cocaïne*, éther cinnamique de la méthylecgonine (GIESEL, 1889).

La *cinnamyl-cocaïne* est surtout abondante dans la coca de Java.

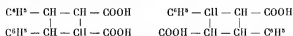


Lévogyre $[\alpha_D] = -4.7$ insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le benzène, l'éther de pétrole.

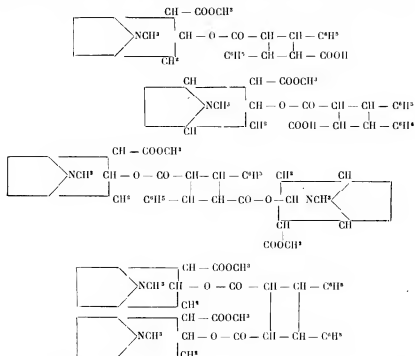
Réduit le MnO^4K . *Ne serait pas anesthésique.*

Les **isatropylcocaïnes** (ou **truxillines**, HESSE, 1887) au nombre de quatre : truxillines α , β , γ , δ (cocamine, homococamine, isococamine, homo-isococamine), ce sont des éthers isatropyl de la méthyl-ecgonine.

L'acide truxillique ou isatropique étant un acide dicinnamique (¹) pouvant exister sous deux formes :



Ces alcaloïdes se trouvent principalement dans la *coca de Java* et de *Truxillo*. Ce sont des corps *peu solubles dans l'eau, solubles dans l'éther, l'éther de pétrole, le chloroforme, la benzine, l'alcool*. Ils réduisent le MnO^4K . *Non anesthésiques*, mais ayant une action cardiaque nuisible.



1. L'acide truxillique se forme d'ailleurs par exposition de l'acide cinnamique à la lumière solaire.

A côté de ces composés qui sont les alcaloïdes principaux de la coca, on en a signalé d'autres : *cocainidine*, *cocaïne*, qui, très probablement, ne sont que des mélanges impurs des alcaloïdes précédents.

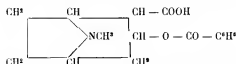
Il existe cependant dans la cocaïne brute une *pseudococaïne droite* dérivant du noyau pseudoeconine.

Cette pseudococaïne droite est actuellement obtenue par synthèse et utilisée en médecine sous le nom de *psycaine*, *delcaïne*.

La cocaïne droite (*isococaïne*) que l'on avait signalée dans les feuilles de coca serait de la pseudococaïne droite.

Les alcaloïdes cocaïniques par déméthylation peuvent donner les *ecgonines* ou *alcaloïdes ecgoniniques* correspondants.

On trouve en effet, dans les feuilles, la *benzoylecgonine* (MERCK, 1885).



Soluble dans l'eau, surtout à chaud, *soluble dans l'alcool*, l'alcool méthylique, *peu soluble ou presque insoluble dans l'éther*, le chloroforme, le benzène, l'éther de pétrole.

Elle se forme par simple ébullition dans l'eau ou même à froid à la longue dans les solutions aqueuses ou faiblement alcooliques de cocaïne.

Il existe également une *cinnamyl-ecgonine* et des *truxilline-ecgonines*.

Ces alcaloïdes, comme le précédent, sont *solubles dans l'eau* et l'alcool, l'alcool méthylique, *peu solubles dans les solvants neutres*.

On a signalé également la présence d'*ecgonine*, mais celle-ci n'existerait qu'en faible quantité dans les feuilles, bien que Pozzi-Escor (1) ait prétendu que la feuille de coca pouvait contenir jusqu'à la moitié de son poids d'*ecgonine*, ce qui probablement n'est exact que pour des produits de mauvaises dessiccation ou conservation.

L'*ecgonine* est *soluble dans l'eau* et *insoluble dans tous les solvants neutres* : éther, chloroforme, éther de pétrole; elle est un peu soluble à chaud dans la benzine mais précipite par refroidissement.

Au point de vue pharmaceutique, ce sont les alcaloïdes du groupe de la cocaïne qui sont les plus importants.

Au point de vue industriel, la teneur en cocaïne est également intéressante, mais relativement moins que la teneur en *dérivés ecgoniniques*. C'est qu'en effet, après avoir isolé la plus grande quantité possible de

1. Pozzi-Escor. Recherche sur l'industrie de la cocaïne au Pérou. La coca et sa culutre. Extraction de la cocaïne. *Rev. gén. chim. p. et appl.*, 1913, **16**, p. 225-231.

cocaïne (méthylbenzoylecgonine) par voie d'extraction, l'industriel traite les résidus par HCl, de façon à obtenir tous les alcaloïdes à noyaux cocaïnique ou ecgoninique sous forme de chlorhydrate d'ecgonine que l'on transforme ensuite en éther méthylique et benzoïque, réalisant ainsi une demi-synthèse de la cocaïne.

C'est donc la quantité de cocaïne que l'on peut produire qui intéresse le fabricant, et c'est pourquoi la coca de Java qui a une faible teneur en cocaïne (méthylbenzoylecgonine), mais qui est riche en *cinnamyl-cocaïne* et *truxillines*, est recherchée des industriels.

Mais si ces derniers sont soucieux du rendement, le *Bureau d'Hygiène de la Société des Nations* ne l'est pas moins.

Pour contrôler la production de cocaïne, il est important de connaître la quantité que l'on pourra retirer des feuilles importées.

(A suivre.)

Professeur A. GORIS.

A. et C. CHALMETTA.

Propriétés pharmacodynamiques comparées de quelques glucosides cardiotoniques

(*ouabaïne, k-strophanthine, convallamarine, cymarine*).

Un très grand nombre de travaux ont été consacrés à la pharmacodynamie de la digitale et des différents produits qui, à sa suite, ont été introduits en thérapeutique cardiaque, mais sans que l'action physiologique de ces différents médicaments ait été établie d'une façon irréfutable, et sans que leur mécanisme d'action ait été complètement élucidé. On rencontre en effet dans la littérature des divergences importantes, non seulement dans la description des effets digitaliques après suppression de l'appareil cardio-inhibiteur et dans celle de leurs effets vasculaires, mais aussi dans l'interprétation du mécanisme d'action de ces médicaments.

C'est ainsi que, depuis TRAUBE, la majorité des auteurs admettent la suppression totale des effets digitaliques après vagotomie ou atropinisation, alors que KAUFFMANN, KLEG, KOCHMANN ont noté dans les mêmes conditions la persistance de la bradycardie.

Pour ce qui est des effets vasculaires, J. F. et C. HEYMANS, puis ce dernier avec BOUCKAERT et REGNIERS, observent dès le début de l'action médicamenteuse une augmentation de la pression artérielle; d'après

SOLLMANN, RAYMOND-HAMET, DE BECCO cette hypertension est précédée d'une courte phase d'hypotension.

De même, en ce qui concerne le mode d'action de ces médicaments, les opinions les plus contradictoires ont été émises : J. F. et C. HEYMANS, C. HEYMANS, BOUCKAERT et REGNIERS leur attribuent une action d'origine réflexe s'exerçant au niveau du sinus carotidien. Pour DE BECCO, les digitaliques excitent directement le centre du vague; enfin pour STRAUB et RAYMOND-HAMET, la bradycardie digitalique résulte avant tout d'une sensibilisation des terminaisons intracardiaques du vague d'ailleurs admise par C. HEYMANS. Il semblait donc intéressant de reprendre l'étude comparée d'un certain nombre de digitaliques à l'aide de techniques variées de façon à essayer de préciser leur action et peut-être même, par la confrontation des résultats expérimentaux, de parvenir à expliquer les contradictions relevées dans la littérature, tout en s'efforçant de proposer pour leur mécanisme d'action des solutions qui soient en accord à la fois avec l'expérimentation et avec la clinique (*).

J'ai donc étudié comparativement (**) les propriétés physiologiques de quelques glucosides digitaliques d'utilisation plus ou moins courante en thérapeutique : convallamarine, cymarine, *k*-strophanthine, ouabaine.

L'étude pharmacodynamique de ces produits a été conduite à l'aide des techniques physiologiques qui ont paru les plus propres à mettre en évidence leurs propriétés caractéristiques : cœur isolé de grenouille, méthode de choix pour étudier la fixation des poisons sur la fibre musculaire cardiaque (*), cœur *in situ* et pression artérielle chez le chien normal, atropinisé ou vagotomisé, technique permettant, d'une part, de décrire d'une façon précise les modifications du rythme cardiaque et de la pression générale sous l'influence des digitaliques et, d'autre part, de déceler leur influence possible sur le système inhibiteur cardiaque. J'ai eu recours également à l'enregistrement électrocardiographique du

1. Chez l'animal sain, en effet, les digitaliques déterminent plus ou moins rapidement suivant la substance envisagée une hypertension assez importante, hypertension qui n'est que très rarement obtenue dans le traitement des asystolies, tout au moins aux doses usuelles : il y a là un phénomène qui risque évidemment de fausser l'interprétation des résultats expérimentaux. De plus, alors que les pharmacologues ont eu, jusqu'à présent, tendance à attribuer à tous les digitaliques un mode d'action unique, les cliniciens reconnaissent tout au moins à la digitale et au *Strophanthus* des propriétés thérapeutiques très différentes.

2. ANDRÉ BEAUNE, Contribution à l'étude pharmacologique de quelques glucosides cardiotoniques. Thèse doct. Univ. (Pharm.), Vigor fr. édit., Paris, 1934.

3. On connaît, depuis les travaux de FISCHER, l'importance de l'étude de la fixation des poisons sur le muscle cardiaque. Cette fixation peut être irréversible quand le lavage par le liquide de RINGER d'un cœur de grenouille, arrêté en systole par le toxique, ne permet pas au muscle de reprendre ses mouvements; elle est dite réversible dans le cas contraire.

rythme cardiaque chez le chien intact anesthésié pour préciser l'influence médicamenteuse sur la forme de l'onde contractile du cœur et enfin au ventricule isolé d'escargot, matériel expérimental récemment introduit dans la recherche pharmacodynamique, qui m'est apparu comme susceptible de mettre en évidence l'activité proprement musculaire des digitaliques.

Ce travail a donc été orienté suivant quatre directions principales : nature de la fixation des cardiotoniques sur la fibre myocardique, rapidité d'apparition de leurs effets pharmacodynamiques, description de ces effets et enfin mécanisme d'action des produits envisagés.

Les essais expérimentaux que j'ai effectués et qui seront détaillés ailleurs m'ont permis de donner les conclusions suivantes qui résument mes observations :

1° Aucun des glucosides étudiés ne se fixe sur le muscle cardiaque d'une façon irréversible, contrairement à ce qui se passe pour la digitaline;

2° Les modifications du rythme cardiaque produites chez le chien par ces substances apparaissent pour chacun d'eux avec une rapidité différente (une à deux secondes jusqu'à plusieurs minutes);

3° Au point de vue qualitatif, les modifications du rythme cardiaque produites par ces quatre glucosides sont comparables; au contraire la pression artérielle et la forme de l'onde contractile du cœur de chien sont influencées différemment suivant le glucoside considéré;

4° Le mécanisme de l'action cardiaque des quatre glucosides étudiés est nettement différent : les strophanthines exercent leur action sur le muscle lui même; par contre, la cymarine et la convallamarine agissent principalement sur le système cardiomodérateur; en effet, l'exclusion de cet appareil supprime à peu près totalement l'action de ces deux médicaments et laisse subsister les effets des strophanthines; de même, la k-strophanthine et l'ouabaine agissent beaucoup plus énergiquement que la convallamarine et la cymarine sur le cœur isolé d'escargot (*).

Dans le tableau ci-contre sont indiqués les principaux caractères pharmacodynamiques des poisons cardiaques qui ont été étudiés comparativement.

En confrontant les propriétés de la digitaline d'une part, et celles des glucosides étudiés d'autre part, il a été possible de faire ressortir les différences très nettes dans leurs caractères essentiels, de telle sorte qu'on est conduit à envisager, comme il a été indiqué dans le tableau, dans le groupe digitalique trois classes de médicaments nettement distinctes :

Groupe digitalinique, caractérisé par une fixation irréversible sur la

1. L'exposé de ces expériences, ainsi que la description de celles qui ont été réalisées récemment au laboratoire de pharmacologie, la discussion détaillée et l'interprétation des résultats expérimentaux paraîtront prochainement aux *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*.

| DÉNOMINATION | GROUPE DIGITALINIQUE | GROUPE STROPHANTHIQUE | | GROUPE INTERMÉDIAIRE | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Digitaline cristallisée (digitoxine) | k- strophanthine amorphe | Onobaine (g. strophanthine) | Cymarine (k. strophanthine v) | Convallamarine |
| <i>Fixation.</i> | Irréversible. | Réversible. | Réversible. | Réversible. | Réversible. |
| <i>Apparition des effets.</i> | Tardive. | Précoce. | Précoce. | Précoce. | Assez tardive. |
| <i>Action vasculaire.</i> | Hypotension initiale suivie d'hypertension. | Hypertension immédiate. | Hypertension immédiate. | Hypotension initiale suivie d'hypertension. | Hypotension initiale suivie d'hypertension. |
| <i>Onde T de l'électrocardiogramme.</i> | Inversée. | Étalée. | Étalée. | Inversée. | Inversée. |
| <i>Mode d'action.</i> | A prédominance parasympathique. | A prédominance musculaire. | A prédominance musculaire. | A prédominance parasympathique. | Mixte, à la fois musculaire et parasympathique. |
| <i>Dose Urinaire</i> nécessaire pour obtenir des modifications nettes du rythme sur le cœur <i>in situ</i> de chien. | 2 à 5 milligr. | 0 milligr. 25. | 0 milligr. 25. | 0 milligr. 1 à 0 milligr. 25. | 1 à 3 milligr. |
| <i>Toxicité exprimée</i> en unités grenouilles pour 1 milligr. de substance (méthode de Houghton-Straub) d'après KARRER. | 270 | 2.000 | 1.000 | 1.600 | 150 |
| <i>Voie d'introduction.</i> Dose usuelle chez l'homme. | Buccale : 1 milligr. réparti en 1, 5 ou 10 jours. | Intraveineuse : 0 milligr. 25. | Intraveineuse : 0 milligr. 25. | Intraveineuse : 0 milligr. 10. | Intraveineuse : 5 milligr. |

fibre musculaire cardiaque, par une action bradycardique à prédominance parasympathique et dont les effets thérapeutiques demandent un temps assez long pour se manifester;

Groupe strophanthique dont la fixation sur le cœur est réversible, possédant une action musculaire directe et dont les effets thérapeutiques suivent presque immédiatement l'administration.

Enfin, un groupe intermédiaire dans lequel rentrent la cymarine et la convallamarine, et dont les principaux caractères se rapprochent de la digitaline, bien qu'ils aient en commun avec les strophanthines leur fixation toujours réversible et des effets apparaissant rapidement.

La classification des digitaliques suivant leurs propriétés physiologiques telle qu'elle a été exposée ci-dessus paraît d'autant plus valable que, reposant uniquement sur des données expérimentales, elle a été récemment confirmée (MOUQUIN et BALACEANU, MOUQUIN, BUSQUET) par de nombreuses observations cliniques.

ANDRÉ BEAUNE,

Docteur en pharmacie.

(Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- DE BECCO. *Rev. belge Sc. méd.*, 1931, **3**, p. 373.
 H. BUSQUET. *Bull. Soc. Thérapeutique*, 1934, p. 174.
 FISCHER. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **80**, p. 192.
 RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1928, **186**, p. 397.
 J. F. et C. HEYMANS. *Arch. intern. Pharm.*, 1926, **22**, p. 9.
 C. HEYMANS, BOUCKAERT et REGNIERS. *Arch. int. Pharm.*, 1932-1933, **44**, p. 31.
 W. KARRER. *Helvetica Chim. Acta*, 1929, **12**, p. 506.
 KAUFMAN. *Revue de Médecine*, 1884, **4**, p. 390.
 KLUG. *Arch. Anal. u. Phys.*, 1880, p. 457.
 KOCHMAN. *Arch. intern. Pharm. et Ther.*, 1906, **16**, p. 221.
 MOUQUIN et BALACEANU. *Gazette médicale de France*, 1932, p. 491.
 MOUQUIN. *Bull. Soc. Thér.*, 1933, p. 135.
 SOLLMAN. *Manuel of Pharmacology*, Saunders, Philadelphie, 1932.
 STRAUB. *Die Digitalisgruppe in Handbuch d. exp. Ph.* von HEFTEN, Berlin, 1924.
 TRAUDE. *Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie*, Berlin, 1871.
-

De la conservation de la cocaïne après stérilisation.

[Suite et fin (*).]

G. — COMPARAISON DES RÉSULTATS QUE NOUS AVONS OBTENUS
AVEC CEUX TROUVÉS PAR R. DIETZEL ET O. STEEGER. — DISCUSSION.

Avant d'effectuer la comparaison de nos résultats avec ceux qu'ont obtenus les auteurs allemands, nous voudrions présenter quelques réflexions sur la méthode suivie par ces auteurs et sur les conceptions théoriques sur lesquelles elle s'appuie.

Il est incontestable que nous sommes en présence du travail le plus approfondi qui ait été fait sur le sujet. Non seulement les auteurs ont utilisé des techniques physicochimiques d'une grande finesse, mais ils ont creusé le problème aussi profondément qu'il était nécessaire, envisageant tous les cas de destruction possible et appliquant à cette étude toutes les connaissances actuelles de la physicochimie des substances alcaloïdiques.

Pourtant si nous considérons le raisonnement mathématique qui, si nous avons bien compris, constitue le substratum théorique de leur interprétation et vraisemblablement de leurs mesures, nous ne pouvons nous interdire de penser qu'il y a, à la base, un certain nombre d'hypothèses qui ne s'imposent peut-être pas aussi vivement que les auteurs allemands l'admettent.

En somme, et nous nous bornons ici à examiner le cas des solutions, légèrement acides, qui sont habituellement utilisées en clinique, pour suivre quantitativement le processus de mise en liberté de l'alcool méthylique simplement par la variation du pH, il a fallu admettre que la concentration des ions H (H^+) provenant de l'hydrolyse du chlorhydrate de méthylecgonine, sel qui se détruit, peut être considérée comme constante vis-à-vis de celle (H^+) provenant de l'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine qui tend de plus en plus à se former. Sinon la variation de pH n'indiquerait pas l'évolution d'un seul phénomène, mais l'évolution plus complexe des deux phénomènes qui se poursuivent en sens inverse. Certes, il y a une grande différence entre l'hydrolyse des deux sels, le premier (chlorhydrate de méthylecgonine) étant très faiblement hydrolysé et le second (chlorhydrate d'ecgonine) l'étant très fortement.

D'autre part, il est évident que la saponification méthylique doit débiter très rapidement. Il n'en est pas moins vrai qu'il semble bien qu'il faille, pour satisfaire à l'hypothèse des auteurs allemands, admettre que l'hydrolyse du chlorhydrate de méthylecgonine est presque

1. Voir *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 468 et p. 547.

instantanément complète, ce qui ne nous semble pas aussi évident qu'il le faudrait, étant donné que ce processus est lui aussi de ceux qui tendent vers un état d'équilibre si rien ne s'y oppose (*).

Par ailleurs, les auteurs indiquent eux-mêmes que, lorsque la saponification est complète, la concentration des ions H^+ (H^+) provenant de l'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine est sensiblement 100 fois plus grande que celle des ions H^+ provenant de l'hydrolyse du chlorhydrate de méthylecgonine (H^+), et ceci leur est une forte raison pour ne considérer que l'évolution croissante de (H^+) en laissant de côté l'évolution décroissante de (H^+). Mais cette raison n'est valable que pour les saponifications complètes ou tendant à l'être. Si nous mesurons la variation du pH dans les conditions où la saponification est la plus faible, et c'est évidemment dans ces conditions favorables à la conservation (conditions que nous recherchons) que nous devons atteindre à la plus grande précision, nous ne sommes plus aussi bien autorisés à négliger la variation de (H^+) devant celle de [H^+] (*).

Enfin, les auteurs doivent admettre encore que le chlorhydrate d'ecgonine formé est complètement dissocié en ions, alors que la très faible base ecgonine mise en liberté en même temps que HCl par l'hydrolyse n'est pas du tout dissociée. Ces données ne nous paraissent pas théoriquement évidentes, ni pour le chlorhydrate d'ecgonine (sel fort de base très faible), ni pour la base ecgonine, qui reste, malgré tout, génératrice d'une certaine quantité d'ions OH^- . De plus, alors que tout à l'heure les auteurs, pour soutenir leur hypothèse de (H^+) constant, devaient, semble-t-il, admettre l'hydrolyse presque instantanément complète du chlorhydrate de méthylecgonine, maintenant, quand il s'agit du chlorhydrate d'ecgonine, ils font intervenir dans leur raisonnement le degré d'hydrolyse du chlorhydrate d'ecgonine dont dépend (H^+). C'est là,

1. Rapprochons du point de vue que nous soutenons ici les chiffres suivants. Nous savons qu'il est possible de calculer le pH d'hydrolyse d'un sel, en faisant la moyenne des pK des combinaisons que ses ions donnent avec les ions de l'eau :

$$\text{pH} = \frac{pK_a + pK_b}{2}$$
 Ici, en admettant pour pK_a d' HCl , la valeur 0 (en fait il est plus petit que 0) et pour pK_b (en fait pK_w) de la cocaïne la valeur indiquée dans SCODDER (« Ionisation constante », New-York, Van Nostrand, 1924), on obtient un pH de 3,87. Il suffit donc de rapprocher de ce chiffre les pH que nous avons trouvés dans une eau distillée de pH 6,0 — 6,1, aussitôt après la dissolution du chlorhydrate de cocaïne (voir note au bas de la page 552), pour constater que l'hydrolyse est loin d'être instantanément complète. Au surplus, nous trouvons une confirmation dans les résultats mêmes des auteurs allemands. Ceux-ci (tableau V), pour une solution de chlorhydrate de cocaïne à $c = 1.10^{-4}$ (vraisemblablement M/10, soit 3 gr. 39 %), ont constaté à 10° un pH voisin de 5, et seulement à 98° le pH de 4,05.

2. Remarquons que cette hypothèse n'est même pas admise par les auteurs, pour tous les pH acides. C'est ainsi que lorsque le pH de départ est plus petit que 4,5, ce serait non plus (H^+) que l'on devrait négliger, mais (H^+) [équation 18]. Ne convient-il pas alors de tenir compte de zones de transition ?

malgré la différence de force des deux bases, une certaine faiblesse dans leur raisonnement.

Déjà donc, dans l'interprétation mathématique des phénomènes qui se produisent lors de la saponification du chlorhydrate de méthylecgonine, beaucoup de données restent malgré tout approximatives, et nous constatons ceci sans que nous ayons examiné le fond même du raisonnement mathématique, simplement en tenant compte de la plausibilité des hypothèses.

Mais la question se complique encore quand il s'agit du chlorhydrate de cocaïne. Ici il faut, non seulement tenir compte de la présence du chlorhydrate de cocaïne (que l'on cherche à conserver) et de celle de la cocaïne base libérée (*), mais encore, du fait de la seconde saponification, de la présence de la benzoylecgonine et de l'acide benzoïque, base et acides à vrai dire peu ionisés, mais devant pourtant intervenir.

Il semble donc qu'il puisse être, du point de vue théorique, et particulièrement quand la saponification est faible, assez audacieux de suivre, quantitativement, la mise en liberté de l'alcool méthylique et celle de l'acide benzoïque, uniquement par deux mesures, l'une de pH (alcool méthylique), l'autre spectrographique (acide benzoïque). A plus forte raison est-ce plus approximatif encore de renoncer, comme le conseillent les auteurs allemands dans leur conclusion (pour des essais rapides tels que la recherche de l'influence de l'alcalinité du verre), à la mesure spectrographique, et de se contenter de mesurer simplement la variation du pH.

Il paraît évident (bien que le texte ne l'indique pas avec suffisamment de clarté) que les auteurs sont partis de l'idée que le degré de saponification est fonction du pH (*). Il devenait ainsi possible de mesurer par la variation du pH la quantité d'alcool méthylique libéré (†). Il semble donc qu'ils aient cherché, par un raisonnement théorique, mathématique, à appuyer cette idée. Ils y sont arrivés, comme nous l'avons vu (équation 16' et 17), mais après avoir été obligés de faire un certain nombre d'hypothèses qui paraissent nuire, dans une certaine mesure, à la clarté de la démonstration. En fait, bien qu'au premier abord il paraisse un peu surprenant que l'on puisse mesurer exactement la mise en liberté de l'alcool méthylique, phénomène qui nous paraît relativement simple, par la variation du pH, phénomène que nous savons

1. Et encore nous n'avons pas à envisager ici les phénomènes de dissociation ou d'indissociation de la base cocaïne qui se produisent selon le pH (zone alcaline) et que V. VLES et E. RUPPOL [20] ont rapprochés des variations de l'activité anesthésique que nous avons constatées.

2. Cette affirmation est à la base de tout le raisonnement mathématique (équation 6).

3. Ils auraient pu aussi bien ainsi, théoriquement, mesurer la quantité d'acide benzoïque libéré.

extrêmement complexe, cette possibilité n'est pas du tout à écarter. même théoriquement, tout au moins pour une zone bien déterminée de pH (¹). Mais il nous semble qu'il aurait été utile, pour en apporter la démonstration, de ne pas se contenter d'un raisonnement mathématique à base malgré tout hypothétique, mais d'en fournir une preuve expérimentale directe. Pour ceci, il semble que les auteurs auraient pu utiliser les autres mesures spectrographiques qu'il leur était possible de faire : évaluation exacte de la cocaïne (²) et de la benzoylecgonine, et qu'ils auraient même pu, malgré la difficulté (³), essayer de procéder à une mesure chimique directe de l'alcool méthylique mis en liberté. Ils auraient pu, ainsi, suivre avec une grande certitude la marche de la saponification méthylique, mesurer parallèlement l'évolution du pH, et donner finalement à leur recherche, et même à leur raisonnement théorique, une base expérimentale indiscutable.

Mais nous avons nous-mêmes constaté et écrit que « la baisse du pouvoir anesthésique est en relation directe avec l'augmentation de la concentration des ions H ».

Nous aurions donc mauvaise grâce à insister sur l'approximation de conceptions mathématiques théoriques, alors que nous ne pensons pas à douter de la valeur pratique des résultats obtenus par DIETZEL et STEEGER. Nous allons donc comparer les résultats que ces auteurs ont obtenus à ceux que nous avons trouvés nous-mêmes.

Les essais poursuivis par DIETZEL et STEEGER diffèrent des nôtres, non seulement par les techniques de mesure qui ont été utilisées (physico-chimiques pour eux, pharmacodynamique pour nous), mais encore par certains détails qu'il est bon de signaler. Les auteurs allemands ont uti-

1. Pourtant, si d'une part la concentration en ions H, produite par les processus d'hydrolyse, conditionne les saponifications, nous savons, d'autre part, que les processus de saponification réagissent à leur tour de diverses façons (mise en liberté de bases diversement dissociées, de fonctions acides diverses) sur la concentration des ions H de la solution. Par ailleurs, la saponification de l'éther sel benzoïque qui dépend, elle aussi, de la concentration en ions H ne suit pas à beaucoup près (voir tableau IV) une marche parallèle à celle de la saponification de l'éther sel méthylique.

2. Il est du reste possible que de nouvelles difficultés soient venues, dans ce cas, compliquer les mesures : variations de structure du spectre, et de l'intensité de l'absorption, en fonction du pH. Voir F. VLES et E. RUPPOL [20].

3. Pour procéder à la mise en évidence et au dosage de l'alcool méthylique et de l'acide benzoïque, mis en liberté sous l'influence seule de la stérilisation et du vieillissement, il nous paraît nécessaire d'extraire directement ces substances de la solution de chlorhydrate de cocaïne, sans autre manipulation chimique. C'est cette séparation quantitative qui nous paraît difficile. C'est à cette difficulté que l'un de nous s'est heurté [13] dans ses essais de séparation quantitative de l'alcool méthylique par distillation dans le vide à basse température.

lisé des solutions de chlorhydrate de cocaïne à M/10, M/100, M/1.000. Nous avons systématiquement employé des solutions à 1 gr. p. 100 cm³ de solution. Leur température de stérilisation est de 98°, alors que nous avons utilisé des chauffages à l'autoclave à 100°, à 110° et à 120°. Leurs essais ont porté sur des solutions conservées au maximum pendant un an alors que nous avons essayé des solutions conservées pendant un temps beaucoup plus long (sept ans). Enfin, et c'est là un point important, nous avons, tout au moins dans nos essais de conservation, travaillé sur des solutions tamponnées soit fortement, soit très faiblement, alors que les auteurs allemands ont utilisé uniquement des solutions non additionnées de sels tampons.

Malgré cela, il n'existe pas de grandes différences entre les résultats numériques fournis par les deux séries d'essais, les résultats des auteurs allemands venant compléter et préciser ceux que nous avons obtenus avec une technique qui par sa nature même, physiologique, paraît à première vue moins précise que celles que DIETZEL et STEEGER ont utilisées.

A l'origine de l'altération du chlorhydrate de cocaïne par la chaleur ou le vieillissement, les auteurs allemands, comme nous-mêmes, placent l'hydrolyse du sel en solution.

Nous avons émis l'idée très simple que la cocaïne base, libérée par ces processus d'hydrolyse, en même temps que l'acide chlorhydrique, se détruisait rapidement par saponification. Il s'agissait, au début de nos essais, uniquement de solutions de chlorhydrate de cocaïne effectuées directement dans l'eau distillée et présentant par conséquent un pH très légèrement acide (¹). Plus tard, procédant à l'établissement de solutions tamponnées alcalines, neutres, ou légèrement acides, nous avons constaté que ces solutions se détruisaient d'autant plus rapidement que la réaction était moins acide et que ces solutions étaient plus tamponnées. Nous avons ainsi nettement montré l'influence des ions OH (²).

Les auteurs allemands ont étudié d'une façon plus complète que nous

1. Le pH d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % effectuée dans une eau bidistillée de pH = 6,1 varie dans une assez large mesure suivant l'état du sel. Avec un sel purifié par cristallisation dans l'alcool et lavage à l'éther, fondant à 186°, nous avons trouvé aussitôt après la dissolution un pH de 5,9. Avec un sel commercial vieilli, on peut atteindre des pH nettement plus acides, 4,8 dans certains de nos essais. Voir à ce propos les constatations faites par BRETEAU [4] sur l'altération du chlorhydrate de cocaïne cristallisé.

2. En dehors de la question de pH intervient encore la question de la force tampon de la solution. Si l'on s'arrête à pH 4,0, qui pour nous présente l'avantage de rester utilisable au point de vue physiologique, mais qui n'est, d'après les auteurs allemands, qu'au début seulement de la zone favorable (la moins nuisible) du pH, on peut conclure que les solutions fortement tamponnées sont à rejeter d'une façon générale. Pourtant la question est plus complexe, car intervient, dans ces solutions fortement tamponnées, une nouvelle influence, celle des anions des sels ajoutés. Nous examinerons ce point particulier dans une prochaine publication.

l'influence qu'exerce sur la vitesse de saponification la concentration en ions H, que celle-ci soit produite par le seul processus d'hydrolyse ou par addition d'acide chlorhydrique ou de soude. Ils ont ainsi montré que la destruction était favorisée, non seulement par une réaction alcaline, mais aussi par une réaction très fortement acide. Rappelons que nous n'avons pas tenté d'effectuer des recherches dans la zone très acide, pour la simple raison qu'en pratique, à pH 3 et au-dessous, nous nous trouvons dans des conditions physiologiquement défectueuses pour réaliser l'anesthésie.

Quoi qu'il en soit, le fait de beaucoup le plus important, qui consiste dans la mise en évidence d'une zone de pH favorable à la conservation, a été établi aussi bien par eux que par nous. Nous avons constaté que cette zone favorable se plaçait aux environs de pH 4. Il résulte des documents fournis par les auteurs allemands qu'elle commence à pH 4 et se termine légèrement au-dessous de pH 3.

Dans nos essais relatifs à la destruction de la cocaïne base en solution aqueuse, à la température ordinaire, nous avons envisagé uniquement la destruction de l'anesthésique par saponification de la fonction éther sel méthylique, car après avoir mis en évidence la libération de l'alcool méthylique, nous avons finalement obtenu une solution présentant tous les caractères d'une solution de benzoylecgonine. DIETZEL et STEGER ont montré, après d'autres auteurs (DUFOUR et RIBAUT [7] BRETEAU [4] LESURE [10], ROY [18]), qu'il fallait envisager également la destruction par saponification de l'éther sel benzoïque. Pourtant les résultats que nous avons obtenus concordent avec les vues des auteurs allemands, car, d'après ces derniers, la libération de l'acide benzoïque n'est réellement forte que pour les pH très alcalins (pH 13) ou très acides (pH 1) [Tableau VI]. C'est ainsi qu'au pH, que nous avons trouvé pour une solution aqueuse saturée de cocaïne base, fraîchement préparée, pH 9.8, la saponification de l'éther méthylique atteint d'après les auteurs allemands 100 %, alors que la saponification de l'éther benzoïque n'atteint même pas 10 %. Encore faut-il remarquer que les constatations des auteurs allemands ont été faites après chauffage d'une heure à 98° C. Il semble donc que la saponification méthylique soit bien plus facile à réaliser que la saponification benzoïque, laquelle exige, *pour être complète*, des conditions chimiques qui ne se rencontrent pas en pratique.

Après la mise en évidence de la zone des pH favorable à la conservation, nous avons, de notre côté, cherché à réaliser artificiellement, dès la préparation de la solution, ce pH favorable, en amenant à pH 4 les solutions anesthésiques très légèrement tamponnées ou non tamponnées (*).

Les auteurs allemands ont eu l'idée d'atteindre ce pH en combinant la

1. Il est intéressant de rapprocher de ces déductions pratiques les constatations qui ont été faites par A. et C. CHALMETTA [2] à propos de la conservation des préparations de coca.

base cocaïne avec des acides autres que l'acide chlorhydrique, et ils ont proposé en particulier l'utilisation du sulfate acide de cocaïne. C'est là, évidemment, une conception intéressante. Nous montrerons cependant, dans une prochaine publication, que le point de vue physico-chimique ne doit pas être seul envisagé ici.

En ce qui concerne l'influence que peut exercer sur la destruction de l'anesthésique une stérilisation de durée normale, s'effectuant sur une simple solution de chlorhydrate de cocaïne en eau distillée, nous voyons, d'après le tableau VII, qu'un chauffage d'une heure à 98° ne détruit qu'une faible proportion du chlorhydrate de cocaïne (5 %). Ceci correspond entièrement aux constatations que nous avons faites : destruction inférieure à 10 % pour une stérilisation normale et un temps de conservation peu prolongé. Nos résultats concordent donc exactement avec ceux qu'ont obtenus les auteurs allemands. En ce qui concerne l'influence que peut exercer l'alcalinité du verre sur une solution réglée au pH favorable, on voit que l'effet nuisible ne sera important que si cette alcalinité est forte. Il semble qu'en règle générale, sur ce point, on puisse se ranger à l'avis de LESURE [10].

Il est cependant un point sur lequel nous tenons à insister plus particulièrement. DIETZEL et STEEGER, à la fin de leur premier article, émettent l'opinion que l'addition de petites quantités d'acide chlorhydrique, proposée par certains auteurs pour augmenter la stabilité des solutions de chlorhydrate de cocaïne, n'est pas à retenir. Ils s'appuient pour soutenir cette opinion sur le fait que le pH final, produit par hydrolyse d'une solution de chlorhydrate d'ecgonine à $C = 10^{-1}$, portée à 100° C, peut atteindre une acidité tout à fait considérable : pH 1,4, et que par conséquent l'addition préalable d'une *petite* quantité d'acide chlorhydrique serait incapable d'exercer quelque action sur le cours de cette si forte acidification, et ceci d'autant plus que la solution d'ecgonine agit elle-même comme une solution tampon. Cette remarque ne semble pas cadrer avec les résultats que les auteurs ont présentés dans leur second article, puisqu'il est facile de réaliser, par addition ménagée d'acide chlorhydrique, le pH = 4 qui leur est apparu, comme à nous-mêmes, particulièrement favorable. Par ailleurs, il n'est permis d'envisager la présence exclusive du chlorhydrate d'ecgonine que pour des saponifications totales; dans les cas habituellement envisagés, l'acidité atteinte est donc loin d'être aussi grande⁽¹⁾.

A ce propos, il nous semble intéressant de poser la question suivante : il apparaît que les auteurs allemands n'envisagent la concentration en ions H que par rapport aux réactions de saponification. Mais le pH d'une solution de chlorhydrate de cocaïne n'influence-t-il pas tout d'abord le

1. Le pH le plus bas que nous ayons vu se réaliser, de lui-même, après stérilisation et vieillissement extrêmement prolongé (sept ans) est 2,6-2,8, ce qui représente du reste, déjà, une très forte acidification.

degré d'hydrolyse du sel? Nous constatons qu'une solution, amenée artificiellement au pH favorable (3 à 4), se détruit bien moins vite que les solutions moins acides. Les auteurs allemands semblent attribuer ceci simplement au fait que cette zone de pH représente le point d'équilibre où les ions OH, très actifs pour la saponification, sont en nombre très restreints, et où les ions H, qui bien que moins actifs le sont cependant, n'ont pas encore atteint un nombre suffisant. Serait-il tout à fait erroné de penser que l'établissement artificiel de ce pH favorable agit encore d'une autre façon, par simple freinage des phénomènes d'hydrolyse?

Certes, cette opinion qui nous semblait fort tentante devient moins plausible si nous tenons compte des résultats obtenus par DIETZEL et STEEGER en ce qui concerne la destruction plus grande du chlorhydrate de cocaïne en milieu très fortement acide. Mais ce sont là pourtant des conditions tout à fait exceptionnelles et nous ne pensons pas que soit entièrement résolu, par cette constatation, le problème, qui reste important à notre avis, de l'influence qu'exerce le pH sur le phénomène *primordial* de l'hydrolyse du chlorhydrate de cocaïne, et peut-être ainsi sur la destruction de ce sel. Il semble qu'en dernière analyse on puisse ramener le problème que nous posons à la question de savoir si les fonctions éthers sels de la cocaïne sont, dans les mêmes conditions (notamment de pH), aussi stables pour la base libérée par l'hydrolyse que pour le sel non hydrolysé. Bien que l'acidification n'intéresse pas, théoriquement tout au moins, les fonctions éthers sels, il semble qu'il soit encore permis de poser cette question.

Avant de terminer, nous devons encore faire remarquer tout l'intérêt que révèlent les constatations des auteurs allemands sur le degré de basicité différent qui distingue : cocaïne et méthylecgonine, bases relativement fortes, de benzoylecgonine et ecgonine, bases extrêmement faibles. Ainsi s'explique-t-on bien plus facilement la grande augmentation de la concentration en ions H qui peut se produire dans certaines circonstances très défavorables.

Aux auteurs allemands revient également le mérite d'avoir montré que le noyau ecgonine reste intact au cours de la destruction de l'anes-thésique⁽¹⁾.

CONCLUSIONS

Nous avons examiné les fort intéressantes publications de R. DIETZEL et O. STEEGER relatives à la destruction du chlorhydrate de cocaïne sous l'influence du chauffage. Les résultats obtenus par ces auteurs, à l'aide

1. Ce fait, fort intéressant au point de vue théorique, ne semble pas avoir une grande importance pratique, car la seule perte du méthyl enlève toute valeur anes-thésique au chlorhydrate de cocaïne.

de techniques physico-chimiques, concordent avec les nôtres, obtenus par voie pharmacodynamique. Ils apportent en même temps une plus grande précision. Il semble que nous puissions, maintenant, comprendre mieux, du point de vue théorique, l'ensemble des processus de destruction qui peuvent se produire dans la solution médicamenteuse au cours d'un chauffage trop élevé ou trop prolongé, ou d'une conservation trop longue. Du point de vue pratique la proposition que nous avons faite, pour assurer une meilleure conservation de l'anesthésique, d'établir préalablement la solution au pH favorable 4, se trouve en accord avec les conclusions des auteurs allemands. Ceux-ci apportent d'autres propositions : utilisation de sels autres que le chlorhydrate de cocaïne, sels dont les solutions présentent une réaction plus acide que la solution du chlorhydrate, réaction qui doit atteindre la zone de pH favorable (pH 3 à 4) et y rester autant que possible au cours de la stérilisation et du vieillissement.

Dans une prochaine publication nous aborderons l'étude de cette dernière proposition, en envisageant le problème non seulement du point de vue physicochimique de la constitution de la solution anesthésique, mais en tenant compte également des réactions de l'autre partie intéressée dans le phénomène étudié : la cellule réceptrice.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] BRETEAU (P.). Sur un chlorhydrate de cocaïne ancien et altéré. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1906, **23**, p. 474.
- [2] CHALNETTA (A.) et (C.). Sur la conservation des préparations de coca. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 377.
- [3] DIETZEL (R.) et collaborateurs. *Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.*, 1928, **266**, p. 644; 1929, **267**, p. 468; 1930, **268**, p. 223; *Apoth. Ztg.*, 1930, **45**, p. 1030; *Pharmaz. Ztg.*, 1930, **75**, p. 755.
- [4] DIETZEL (R.), SCHLEMMER (F.) et FISCHER (R.). *Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.*, 1929, **267**, p. 468.
- [5] DIETZEL (R.) et SOLNER (K.). *Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 1930, **268**, p. 223. Voir aussi EISENBRAND (J.), *ebenda*, 1930, **268**, p. 520.
- [6] DIETZEL (R.) et STEIGER (O.). Ueber die Zersetzlichkeit von Alkaloiden in wässriger Lösung, insbesondere bei der Sterilisation — 6 mitteilung : Ekgonine. *Arch. d. Pharm. u. Ber. d. deutsch. Pharm. Ges.*, 1933, **271**, p. 251; — 7 mitteilung : Kokaine. *Arch. d. Pharm.*, 1933, **271**, p. 521.
- [7] DUFFOUR et RIBAUV. Sur la stérilisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. pharm.*, 1904, **9**, p. 362.
- [8] KÜHL (W.). Dissertation Universität München, 1932. Voir aussi *Chem. Fabrik.*, 1931, **4**, p. 373.
- [9] KORDATZKI. *Chem. Fabrik.*, 1931, **4**, p. 25.
- [10] LESURE (A.). Stérilisation à l'autoclave des solutions aqueuses de chlorhydrate de cocaïne pour injections hypodermiques. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1908, **27**, p. 474 et 526.
- [11] LIOT (A.). Variations du pH des solutions de chlorhydrate de cocaïne soumises à la stérilisation. *Bull. Sc. pharm.*, 1925, **32**, p. 83.
- [12] RÉGNIER (J.). Influence de la concentration des ions hydrogène des solutions

- de chlorhydrate de cocaïne sur l'anesthésie de la cornée. *Bull. Sc. pharm.*, 1924, **31**, p. 513.
- [13] RÉGNIER (J.). Sur l'hydrolyse spontanée de la base cocaïne en solution aqueuse à la température ordinaire. *Bull. Sc. pharm.*, 1925, **32**, p. 405.
- [14] RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). Influence de la concentration des ions H^+ et du pouvoir tampon des solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 650. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 977.
- [15] RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). Sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 321. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1195.
- [16] RÉGNIER (J.), LIOT (A.) et DAVID (R.). De la perte du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de cocaïne sous l'influence du chauffage à haute température et d'une conservation trop prolongée. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 271-373.
- [17] RUPPEL (A.). Ueber den Einfluss der Reaktion auf die Haltbarkeit von Cocainlösungen. *Arch. der Pharm.*, 1920, **258**, p. 287.
- [18] ROY (L.). Etude de la concentration en ions hydrogène de quelques liquides injectables. Influence de la stérilisation. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925, **1**, p. 525.
- [19] STEIGER (O.). Studien über die Zersetzlichkeit des Kokains in wässriger Lösung, insbesondere unter den Bedingungen der Hitzsterilisation. *Dissertation Universität München*, 1932.
- [20] VLES (F.) et RUPPEL (E.). Notes sur le spectre d'absorption ultraviolet de la cocaïne en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.*, 1929, **7**, n° 2, p. 102.

JEAN RÉGNIER.

ROBERT DAVID.

REVUE DE CHIMIE-PHYSIQUE

La chimie des noyaux atomiques. La radioactivité artificielle.

La découverte de la radioactivité par BECQUEREL en 1896 et du radium par PIERRE et MARIE CURIE en 1898 est l'une des conquêtes majeures de l'esprit humain; la révolution qu'elle entraîna dans les sciences égale en ampleur celle provoquée, dans un domaine très voisin, par les rayons X, un autre legs de la même époque (1895). Assurément l'invention des ondes hertziennes a trouvé un champ plus large d'applications immédiates; c'est surtout au profit de la connaissance pure que l'étude des radioéléments a jusqu'ici porté ses fruits; si les applications médicales suffisent à faire vivre une industrie du radium, à justifier la recherche de gisements radifères de moins en moins accessibles, mais de plus en plus riches, si la présence d'émanation de radium dans les

eaux minérales a élargi le cadre des essais thérapeutiques, il faut reconnaître que les espoirs démesurés fondés sur l'emploi du radium, du radon et des autres radioéléments n'ont pas été complètement satisfaits; des esprits impatients ont là-dessus parlé de « faillite » du radium.

La radioactivité ne risque pas d'abandonner la place éminente qu'elle tient dans les préoccupations scientifiques; les résultats acquis dans les deux dernières années permettent au contraire d'affirmer que la contribution recueillie en trente ans, dans le domaine des radioéléments, si considérable soit-elle, n'est que la préface d'une œuvre bien plus grandiose, dont on ne peut soupçonner dès maintenant toute l'importance philosophique et pratique.

Une des raisons de l'intérêt suscité par la découverte de la radioactivité réside dans cette sorte de vie des radioéléments qui se détruisent de moitié en une période fort variable de l'un à l'autre, mais constante pour chacun d'eux. L'analyse du phénomène a révélé que c'était l'effet d'une suite de dégradations; le radium, par exemple, engendre deux gaz inertes, l'hélium et le radon; ce dernier, seul radioactif, se détruit à son tour en donnant d'autres métaux radioactifs, de nouveau de l'hélium, et, de chute en chute, aboutit au plomb, toute radioactivité alors évanouie. Le radium provient de même d'un ancêtre, l'uranium, qu'il accompagne dans tous ses minerais, le rapport des deux éléments datant la formation de la roche. Ainsi la chimie du radium réalise, dans des conditions aujourd'hui incontestables, le vieux rêve hermétique, la transmutation.

Mystérieuses restent les causes des désintégrations radioactives, irréversibles, imperturbables, leur vitesse échappant à toutes les influences: âge, température, pression, catalyse.

Rappelons quelques notions classiques nécessaires à cet exposé. Du radium émane un triple rayonnement: le premier, α , à charge électrique positive, le second β , chargé négativement, le troisième, γ , électriquement neutre; des écrans appropriés, le champ d'un électroaimant permettent de séparer et d'étudier les trois groupes de radiations.

Celles-ci ne sont pas spécifiques des radioéléments; c'est souvent en dehors d'eux que furent établies les propriétés de ces radiations, mais leur émission spontanée par les atomes radioactifs invitait à examiner les fragments de l'« insécable » atome.

L'ATOME MIS EN PIÈCES

PARTICULES α (HÉLIONS).

Le premier rayonnement est une projection de particules relativement pesantes; ayant dénombré ces particules par les scintillations qu'elles

provoquent sur un écran de sulfure de zinc, sir RUTHERFORD et GEIGER (1908) ont pu mesurer la charge électrique qu'elles abandonnaient à un plateau conducteur placé dans le vide : $9,22 \times 10^{-10}$ unités électrostatiques C. G. S. pour une particule, soit 2 fois l'unité naturelle de charge positive, celle que transporte l'atome d'hydrogène dans l'électrolyse. Un champ électrique, un champ magnétique impriment à la trajectoire de ces particules une déviation dont la mesure permet de connaître le rapport e/m de la charge à la masse; deux champs convenablement choisis, compensant leurs effets, suffisent pour calculer très simplement, d'après les lois fondamentales de l'électrodynamique, la vitesse des particules α (RUTHERFORD, 1903); elle est de l'ordre de 20.000 km. par seconde et varie avec chaque radioélément générateur. Leur pouvoir pénétrant est faible; elles sont absorbées par quelques centimètres d'air à la pression ordinaire, par une feuille de papier mince. Des mesures de e/m et de e , on déduit la masse réelle de chaque particule : $6,6 \times 10^{-24}$ gr., quadruple de celle de l'atome d'hydrogène.

Ainsi les particules α apparaissent comme des atomes d'hélium, porteurs de deux charges électriques positives et animés de vitesses considérables pour leur masse. Il n'y a plus de doute sur la nature chimique de ces particules; en les recueillant au dehors d'une ampoule scellée, en verre très mince, on a pu caractériser l'hélium par son spectre (RUTHERFORD et ROYDS, 1909), en mesurer le volume : 10,38 millim.³ d'hélium produits en cent trente-deux jours par 192 milligr. de chlorure de radium (RUTHERFORD et BOLWOOD, 1911).

ELECTRONS.

Les rayons β , également formés de particules matérielles, se prêtent aux mêmes mesures électriques; les premières, effectuées par sir J. J. THOMSON ont révélé que la particule β était identique à l'électron, un constituant universel des atomes (*); on peut en effet, de façons très variées, extraire de la matière des corpuscules chargés négativement, par exemple d'un filament électrique porté à l'incandescence (lampe de T. S. F.), d'un métal éclairé dans certaines conditions (cellule photoélectrique), d'une substance frappée par des rayons X; dans toutes ces expériences, le rapport de la charge e à la masse m du corpuscule a la même valeur

1. Le mot *électron* a été employé pour la première fois par STONEY, en 1891, pour désigner l'unité naturelle d'électricité, c'est-à-dire la quantité d'électricité qu'il faut faire passer dans l'eau acidulée pour libérer un atome d'hydrogène; l'électron est au coulomb ce que la masse de l'atome est à l'atome-gramme ($1 : 6 \times 10^{23}$); dans le sens strict qu'il possède aujourd'hui le mot désigne le grain élémentaire porteur de l'unité naturelle d'électricité négative. La théorie de la structure électronique de l'électricité est l'œuvre du physicien hollandais LORENTZ.

que pour la particule β . La mesure de e a été réalisée par MILLIKAN en dehors de toute hypothèse sur la nature des particules (¹). La valeur de e étant 2 fois plus petite et celle de e/m 3.660 fois plus grande pour la particule β que pour la particule α , il s'ensuit que la masse de l'électron est négligeable devant celle de l'hélium 1 : 7320, et même devant celle de l'atome d'hydrogène 1 : 1830; une telle particule est au moins 100.000 fois plus petite qu'un atome de matière, ce que des expériences de CHADWICK et BIELER (1921) ont vérifié directement.

Le rayonnement β d'un même radioélément est hétérocinétique, c'est-à-dire formé de particules de vitesses différentes; ces vitesses sont à peine inférieures à celle de la lumière et s'étagent entre 30 et 96 centièmes de celle-ci; lorsque la vitesse d'une particule dépasse le dixième de la vitesse de la lumière, sa masse doit, d'après le principe de relativité, augmenter avec la vitesse; on calcule que la masse de l'électron, à la vitesse maximum observée, est 2,42 fois plus grande qu'aux faibles vitesses; bien entendu, la masse perd là son sens habituel de poids et n'est plus qu'un coefficient mathématique représentatif de la quantité de matière et de l'état de mouvement. Ces projectiles qui paraissent réaliser les limites de la matière vers l'infiniment grand, quant à la vitesse, et l'infiniment petit, quant à la masse, sont, par cela même, doués d'un pouvoir de pénétration élevé, à peu près 100 fois celui des particules α ; s'ils sont arrêtés par 1 mm. de plomb, les rayons β peuvent traverser un bristol.

PHOTONS.

Au milieu des radiations α et β , les rayons γ apparaissent immédiatement comme quelque chose de tout à fait différent; ils se rattachent aux rayons X, c'est-à-dire à une lumière de très haute fréquence; leur vitesse est celle de la lumière; leur longueur d'onde va de 1 à 0,2 Å contre 0,2 à 0,1 Å pour les rayons employés en radiographie et 8.000

1. MILLIKAN (de Chicago) a ramené l'expérience à l'observation d'une ingénieuse balance électrique; des gouttelettes d'huile microscopiques, obtenues par pulvérisation, donc électrisées, sont soumises, entre les armatures d'un condensateur, à une attraction électrique qui s'oppose plus ou moins au mouvement spontané dû à la pesanteur; la loi de STOKES, convenablement corrigée, permet de calculer le poids des gouttelettes d'après les vitesses de chute ou d'ascension observées sur le réticule d'une lunette; du déplacement dans un champ électrique connu on déduit la charge; la vitesse d'une gouttelette varie brusquement d'une valeur à une autre par suite de la capture de charges électriques des ions de l'air, spontanés ou provoqués par des rayons β ; les charges acquises sont des multiples entiers d'une charge élémentaire au-dessous de laquelle on n'est jamais descendu au cours d'expériences poursuivies de 1909 à 1917; les expériences les plus précises ont donné $e = 4,774 \times 10^{-10}$ unités électrostatiques C. G. S., d'où l'on déduit pour le nombre des molécules réelles dans la molécule-gramme $N = 6,06 \times 10^{23}$ à 1 % près.

à 4.000 pour la lumière visible (*). Ils sont encore 100 fois plus pénétrants que les rayons β et peuvent traverser jusqu'à 20 cm. de plomb.

On les a longtemps considérés comme une simple ondulation, de nature électromagnétique; mais la théorie ondulatoire de HUYGHENS, de FRESNEL, qui a fait faire tant de progrès à l'optique, a cédé le pas au concept plus ancien d'émission corpusculaire, appuyé maintenant sur des bases dont ne pouvaient disposer ni les Grecs, ni NEWTON qui l'avaient adopté. L'effet COMPTON (diminution de fréquence des rayons X par diffusion, 1922) et surtout l'analyse de l'effet photo-électrique sont la cause de ce revirement. Si un point lumineux n'émettait, comme le voulait FRESNEL, qu'une onde sphérique se développant dans l'éther environnant, l'énergie répandue s'éparpillerait en chemin et toutes les actions exercées par la lumière s'atténueraient avec la distance; or, dans l'effet photo-électrique (émission d'électrons sous l'influence de lumière ultra-violette, de rayons X, de rayons γ), on constate au contraire que l'action lumineuse sur les atomes est indépendante de l'éloignement de la source (LENARD, 1902); il faut admettre un corpuscule lumineux, conservant son énergie, toujours capable de produire le même effet, comme un obus rempli d'explosif, selon la comparaison de L. DE BROGLIE, possède à toute distance de la bouche à feu la même capacité de destruction. EINSTEIN, en 1905, avait déjà raisonné sur la structure discontinue de la lumière; c'est LOUIS DE BROGLIE (1925) qui a proposé d'associer dans tous les cas corpuscules et ondes.

Toute onde guide le mouvement d'un ou plusieurs corpuscules; à toute particule indépendante de matière ou de rayonnement, il faut lier la propagation d'une onde (*), l'intensité de l'onde représentant, à chaque instant et en chaque point, la probabilité pour que la particule associée révèle sa présence en ce point à cet instant. La longueur d'onde λ et la masse m du corpuscule au repos sont liées par une formule simple : $\lambda mv = h$, dans laquelle h est la constante de PLANCK : $6,55 \times 10^{-27}$ erg-seconde et v la vitesse en centimètres-seconde.

Les corpuscules de lumière sont appelés aujourd'hui des *photons* et l'analyse mathématique amène déjà des auteurs, FRANCIS PERRIN, LOUIS DE BROGLIE, à envisager leur structure, à y distinguer un *ergon* et un *anti-ergon*, de charges opposées, de masses nulles ou négligeables.

Pour LANGEVIN (1933), le photon est un constituant universel de la

1. L'angström \AA , 10-millième de μ , est au millimètre ce que le mètre est au quart du méridien terrestre: c'est l'unité de longueur choisie à l'échelle des dimensions moléculaires comme le mètre est à l'échelle des objets domestiques.

2. Il faut d'ailleurs se garder d'une assimilation trop étroite; cette onde et l'onde électromagnétique ne peuvent avoir la même symétrie. Sur la fluidité des conceptions actuelles d'énergie, de corpuscule et d'onde, M. et L. DE BROGLIE ont écrit d'admirables pages de philosophie scientifique (*Scientia*, 1934, 55, 177).

matière; il y a, au moins en apparence, une variété infinie de photons, différant par leur fréquence ν et leur énergie $h\nu$. Le changement de fréquence pour un photon serait comparable au changement de vitesse du proton ou de l'électron qui affecte aussi leur énergie.

Symbolisme mathématique ou réalité? Dès 1927, DAVISSON et GERMER ont apporté la preuve expérimentale de l'onde associée à l'électron, en réalisant avec des électrons des anneaux de diffraction, jusqu'ici caractéristiques d'une ondulation; le phénomène a été obtenu par divers auteurs, dans des conditions différentes, pour toute la gamme des vitesses d'électrons réalisables au laboratoire; la loi de L. DE BROGLIE a été vérifiée quantitativement. L'observation a été récemment étendue par de nombreux auteurs (1929 à 1932) à des corpuscules plus gros : atomes d'hydrogène, d'hélium, de néon, etc. Il faut convenir que l'entendement humain s'essouffle à suivre les progrès expérimentaux de ce chapitre de la Science. « Dans chaque époque, il existe un mode d'activité qui se place au-dessus de tous les autres, qui les résume, les utilise, les sublime tous. Il n'y a point de doute que, de notre temps, ce soit le physicien qui tienne le grand rôle. » (P. VALÉRY.)

PROTONS.

Les trois types différents de corpuscules dont nous venons de parler ne sauraient être les seuls constituants atomiques; il faut encore au moins une particule à charge positive, de masse plus faible que l'hélium et capable de former, avec l'électron négatif, l'atome d'hydrogène électriquement neutre; cette particule, de masse et de charge positive égales à l'unité, est le *proton*. Si le terme est relativement récent (RUTHERFORD), la notion de particules matérielles positives est ancienne; sir J. J. THOMSON l'a développée (1910), au Laboratoire CAVENDISH, à Cambridge, parallèlement à celle de l'électron; il suffisait d'étudier les rayons positifs de GOLDSTEIN (1886), qui représentent, dans l'ampoule de CROOKES, la partie positive, opposée aux rayons cathodiques, rayonnement négatif, électronique; la plus petite particule positive correspondait par sa charge et sa masse à l'atome d'hydrogène dans l'électrolyse. Cette même unité matérielle positive a été retrouvée par MARSDEN en 1914 en soumettant de l'hydrogène à l'action de particules α dont le choc amène la rupture des atomes d'hydrogène, dans une proportion d'ailleurs extrêmement faible, un par milliard.

NOYAUX ATOMIQUES.

On a été ainsi amené à considérer l'atome de tout élément chimique comme formé d'un noyau central chargé positivement autour duquel

gravitent un certain nombre d'électrons (¹). La diffusion des particules α par les écrans métalliques a fourni à sir RUTHERFORD (1911), à CHADWICK (1920), le moyen de déterminer la charge des noyaux positifs, et par conséquent le nombre des électrons périphériques; exprimée en unités naturelles, cette charge correspond, comme l'a fait remarquer VAN DEN BROEK en 1913, au nombre atomique, c'est-à-dire au rang de l'élément dans la classification périodique de MENDELEJEFF, compte tenu des vides imposés par les considérations chimiques; la loi de MOSELEY permet aujourd'hui, à l'aide des spectres de rayons X, une mesure concordante, mais plus précise, du nombre atomique.

A chaque unité de masse atomique doit correspondre un noyau d'hydrogène avec charge positive; c'est la forme moderne de l'hypothèse de PROUT. La masse atomique A est presque toujours différente du nombre atomique Z ; sauf pour l'hydrogène $A - Z \geq 0$. Dans le cas du sodium, $A = 23, Z = 11$; il s'ensuit nécessairement que l'atome de sodium, électriquement neutre, doit comprendre 11 électrons périphériques, et un noyau formé de 23 protons et de $23 - 11 = 12$ électrons; ceux-ci, qu'on avait d'abord supposés libres, sont plus vraisemblablement associés avec les protons sous forme d'hélium (4 protons et 2 électrons), de sous-noyaux du même genre ou de particules neutres.

Pour diverses raisons expérimentales, les unes physiques, les autres chimiques, on est obligé d'admettre que plusieurs éléments peuvent avoir le même numéro atomique; ils ont alors la même nature chimique, des propriétés physiques si voisines que leur séparation est très pénible; l'emplacement commun qu'il faut leur attribuer dans la classification périodique les a fait nommer isotopes. Beaucoup d'éléments chimiques qui paraissaient simples se sont révélés, entre les mains d'ASTON surtout, comme des mélanges d'isotopes dont les masses atomiques diffèrent d'une ou plusieurs unités. Cette pluralité n'est pas exceptionnelle; elle affecte la plupart des éléments; si l'hélium, le fluor, n'ont pas d'isotope, l'étain en a onze; il semble que des masses isotopiques correspondent à tous les nombres entiers de 1 à 238.

DEUTONS.

Le type classique de l'élément simple, l'hydrogène, de masse atomique 1,0078, se trouve ainsi subdivisé en deux sinon trois éléments, de masses isotopiques respectives 1,00778, 2,01351 et 3(?) et d'abondance relative 99,9; 0,003 et $< 0,2 \times 10^{-8}$ (?)

Le moins rare des nouveaux hydrogènes, le *deuterium*, qui forme

1. Nous avons publié avec R. DELABY, dans ce *Bulletin* (1922, 29, p. 191, 267, 321), les principes des théories nouvelles sur la structure des atomes; les développements dont elles ont fait l'objet depuis cette publication ne sauraient être résumés ici.

l'eau lourde de poids moléculaire 20, de densité 1,10 (*Bull. Sc. pharm.*, 1934, 41, p. 144), a été isolé en quantités notables. Son noyau atomique, qui a une masse double de celle du proton, est appelé le *deuton* (ou le *diplon*).

POSITRONS (OU POSITONS).

On a longtemps cru que les protons représentaient les électrons positifs; justifiée quant à la charge, la comparaison ne l'est point pour la masse. C'est en 1932 qu'ANDERSON, à la suite d'expériences sur les rayons cosmiques (*), fut amené à concevoir l'existence de particules analogues aux électrons où la charge négative fait place à la même charge de signe opposé. La preuve expérimentale de la réalité de ces *positrons* a été produite par divers chercheurs : CHADWICK, BLACKETT et OCCHIALINI (1931), M. et M^{me} CURIE-JOLIO (1933), M^{lle} MEITNER et PHILLIP. Il faut faire appel à la chambre à détente de C. T. R. WILSON, appareil mis au point pour l'étude des particules α (1912), mais qui convient pour fixer en une image matérielle l'effet des corpuscules les plus variés; dans une chambre close, on détend de l'air humide entre des limites bien déterminées; le refroidissement provoqué amène une condensation sur toutes les poussières et les ions présents dans la chambre; en l'absence de poussières et d'ions spontanés, la condensation ne peut se faire que sur le parcours de toutes les particules ionisantes, hélions, protons, électrons; la photographie instantanée de la chambre révèle des files de gouttelettes de brouillard qui marquent le passage des particules; le dispositif perfectionné par SHIMIZU (1921) enregistre sur film cinématographique des vues stéréoscopiques qui permettent de calculer les longueurs des trajectoires; l'observation porte aussi sur leur fréquence, leurs accidents, leur déformation par le champ magnétique. A cause de la détente nécessaire le fonctionnement de la chambre est discontinu; BLACKETT et OCCHIALINI (1932) ont réussi à le faire déclencher par le passage même des particules.

Lorsqu'on place dans une telle chambre une lame de plomb irradiée par un dépôt de polonium fixé à une lame de glucinium, on peut saisir dans l'émission d'électrons une fraction que le champ magnétique dévie dans le sens exigé par une charge positive; on assiste parfois à l'émis-

1. Ce rayonnement cosmique, mis en évidence par Hess en 1911, est extraordinairement pénétrant (un mètre de plomb). Son origine doit être cherchée dans la très haute atmosphère (plus de 100 km.); il décroît avec l'altitude (exploré de + 25 km. à - 200 m.); en dépit des excursions dans la stratosphère, où il est environ 200 fois plus intense qu'au sol, on connaît mal la nature des particules qui constituent la radiation (électrons, photons ou autres); il est sensible au champ magnétique terrestre. C'est une pluie d'étoiles filantes amicroscopiques qui dure tout le jour et toute l'année; il tombe une particule par centimètre carré de surface horizontale et par minute au niveau de la mer; l'énergie ainsi reçue équivaut à celle de l'« obscure clarté qui tombe des étoiles ».

sion simultanée de deux corpuscules électroniques de signes opposés et le couple de leurs traces divergentes prend sur le film l'aspect d'un γ . La proportion des positrons par rapport aux électrons négatifs augmente avec le poids atomique du métal radiant : Al : 3 ; Cu : 17 ; Pb : 35 ; Ur : 40 %.

L'intercalation entre le glucinium et le plomb d'écrans absorbant plus ou moins les diverses radiations montre que les positrons sont projetés par le rayonnement γ , c'est-à-dire par des photons; le thorium C', qui donne des rayons γ très pénétrants, provoque aussi l'émission de positrons (MEITNER et PHILLIP, ANDERSON et NEDDERMEYER, M. et M^{me} CURIE-JOLIOU). Le phénomène a été maintes fois contrôlé, car il a une portée philosophique considérable; il réalise en effet la transformation en matière d'un rayonnement qui a tous les caractères de la lumière; c'est une matérialisation, selon l'expression de MARIE CURIE.

L'électron positif est instable; peu de temps après sa projection, sa vitesse affaiblie, il disparaît, en s'associant avec un électron négatif, en émettant de la lumière; cette transformation inverse de matière en rayonnement a été observée directement par THIBAUD et JOLIOU. Sur ces confins du monde sensible, on n'aperçoit plus que des protées, la lumière est poussière, un grain s'évanouit en rayons.

[NEUTRONS.

Nous n'avons pas épuisé la liste des constituants déjà identifiés de l'atome. Il n'y a pas jusqu'ici de preuves de l'existence d'électrons neutres, de sous-électrons ou de sous-protons, mais une nouvelle particule vient d'être révélée qui paraît appelée à tenir un rôle important; c'est le *neutron*, proton neutralisé, association intime d'un proton et d'un électron; il faut le distinguer de l'atome neutre d'hydrogène où l'électron tourne autour, et à distance considérable, du proton.

L'existence de telles particules a été postulée par divers auteurs, BRAGG, RUTHERFORD, ROSENBLUM, FOURNIER, PAULI, pour expliquer les propriétés d'un rayonnement ou comme éléments constitutifs du noyau. Les expériences, tentées au laboratoire CAVENDISH pour les mettre en évidence, n'ont pas réussi parce que les neutrons ne produisent pas les trajectoires ionisantes qu'on recherchait.

En 1930, BOTHE et BECKER observèrent que les particules α , frappant le glucinium et quelques autres éléments légers, donnent naissance à un rayonnement très peu intense, mais très pénétrant; les auteurs le considèrent comme d'origine nucléaire et de nature électromagnétique. M. et M^{me} CURIE-JOLIOU et CHADWICK (1931), poursuivant séparément l'étude de ce rayonnement, constatèrent sa propriété remarquable de projeter à grande vitesse des noyaux atomiques arrachés à la matière traversée: protons d'une couche de paraffine, hélium dans une atmo-

sphère d'hélium, aucune trajectoire ionisante ne révélant les projectiles générateurs. CHADWICK suggéra que ces projectiles devaient être des neutrons et calcula leur masse voisine de celle du proton. M. et M^{me} CURIE-JOLIOU, étudiant l'absorption du rayonnement d'un dépôt de polonium (particules α) sur du glucinium, y mirent finalement en évidence des rayons γ et des neutrons; en frappant des molécules les premiers donnent naissance à des électrons positifs et négatifs, les seconds projettent des noyaux atomiques; l'énergie qui est communiquée aux noyaux est d'autant plus grande que leur masse est plus petite, ce qui explique la décroissance rapide de l'absorption avec l'augmentation du poids atomique de la matière absorbante.

Successivement le glucinium, le bore, l'aluminium, le fluor, le lithium, le néon, le sodium, le magnésium, fournirent des neutrons; ceux-ci ne peuvent provenir que du noyau atomique de ces éléments, soit préformés, soit par neutralisation d'un proton (addition d'un électron ou soustraction d'un positron). La libération des neutrons est soumise à certaines conditions énergétiques; d'abord les dimensions des noyaux et des hélions sont si petites que la probabilité de rencontre est faible; la plupart des particules α cèdent leur énergie à des électrons extra-nucléaires dans un phénomène banal d'ionisation; le noyau est protégé par une barrière extrêmement puissante, son champ électrique, qui, selon GAMOW, est positif assez loin du noyau et devient négatif à faible distance; la particule α incidente, qui a passé la barrière, doit encore apporter une quantité d'énergie supérieure à celle qui sera absorbée dans la réaction. On augmente le rendement en neutrons par l'emploi de particules α ou de deutons accélérés dans un champ électrique (CRANE, LAURITSEN et SOLTAN, 1933).

La masse du neutron est un peu supérieure à celle du proton : 1,0067 (CHADWICK); $1,010 \pm 0,0007$ (CURIE-JOLIOU); son diamètre doit être comparable à celui des noyaux légers; il traverse la matière sans révéler sa présence, sauf lorsqu'il passe assez près d'un noyau atomique pour le projeter; le noyau qui a reçu le choc est très ionisant; le neutron ralenti et dévié continue sa route jusqu'à la rencontre d'un autre noyau; la rareté des chocs due au faible rayon d'action du neutron permet à ce dernier de traverser de grandes épaisseurs de matière : plus de 30 cm. de plomb pour les neutrons de grande énergie obtenus avec le polonium et le glucinium, moins de 1 cm. quand le lithium ou l'aluminium est substitué au glucinium. La vitesse du neutron est de l'ordre de grandeur de celle du proton, en général un peu plus élevée que celle de l'hélium. Que le neutron passe où la molécule d'hydrogène ne saurait passer, cela tient d'abord à l'écart considérable de leurs dimensions.

Malgré la différence profonde de nature, un rayonnement formé de neutrons ressemble sur plus d'un point aux rayons γ : pouvoir pénétrant, ionisation par l'intermédiaire de rayons secondaires, diffusion;

les éléments légers qui fournissent le plus facilement des neutrons, émettent simultanément des rayons γ dont la séparation est délicate.

HARKINS (1933) a fait observer que les neutrons représentent un élément nouveau, le *neutron*, de numéro atomique zéro, puisque la charge de son noyau est nulle, et qu'il n'a pas d'électron périphérique; cet élément est le premier des gaz rares dont il doit partager l'inertie chimique; il doit donc figurer, au moins à l'état de traces, dans notre atmosphère.

(A suivre.)

RAYMOND CHARONNAT.

REVUE DE PHARMACIE GALÉNIQUE

Totaquina.

Depuis le voyage au Pérou de LA CONDAMINE, voyage qui remonte à 1735, on sait que les écorces de quinquina étaient utilisées par les peuplades pour soigner la fièvre palustre.

PELLETIER et CAVENTOU par leur découverte de la quinine furent les précurseurs de la théorie qui veut qu'à chaque drogue on puisse substituer son principe actif, théorie qui a conduit les pharmacologues à une généralisation excessive, car on sait très bien actuellement que la drogue totale n'a pas rigoureusement la même action que les principes actifs définis que l'on en peut extraire. Sur ces derniers faits, se greffe une question économique, dont s'occupe actuellement la S. D. N., qui est celle des « totaquinas ».

Il est des populations miséreuses, durement éprouvées par le paludisme, qui ne peuvent acheter comme elles le voudraient de la quinine dont le prix de revient est trop élevé. La S. D. N. a nommé une commission chargée de déterminer dans quelle mesure il serait possible, pratiquement, de remplacer la quinine par la totalité des alcaloïdes contenus dans les écorces de quinquina récoltées chaque année dans le monde entier.

Si la préparation de ce totaquina était réalisée, on retirerait deux avantages bien nets : prix de revient abaissé et sans doute action plus efficace que celle de la quinine seule contre le paludisme. Ce produit une fois préparé serait distribué en masse aux populations nécessiteuses; le problème n'étant pas actuellement de stériliser tous les porteurs de germes, mais bien d'empêcher les gens de mourir du paludisme.

Des travaux ont déjà été effectués dans cette voie par la sous-commission nommée par la S. D. N. composée du professeur GIEMSA, des D^{rs} GROOTHOFF et HENRY.

Cette sous-commission, d'après les instructions reçues, était chargée de fournir une définition détaillée du totaquina et d'élaborer des méthodes d'analyse de cette substance, afin d'aider les travaux des autorités compétentes dans chaque pays qui désirerait reconnaître officiellement le Totaquina dans sa pharmacopée.

Des conclusions des experts il est apparu que l'on peut préparer le totaquina par deux procédés.

Type 1. *Extraction des alcaloïdes totaux des écorces de Cinchona robusta ou de C. succirubra.*

On pulvérise finement l'écorce avec de la chaux vive, on extrait les alcaloïdes avec du benzène ou de l'huile minérale bouillante; par addition d'un acide minéral dilué on salifie les alcaloïdes. On passe sur le charbon de bois pour améliorer la couleur de la solution, puis on reprécipite par un alcali. Le résidu lavé et séché constitue le totaquina 1.

Ce produit contient d'ordinaire des proportions importantes de quinine, cinchonidine et cinchonine, des traces de quinidine et enfin des alcaloïdes amorphes dans une proportion ne dépassant pas 20 %.

Type 2. *Produit obtenu avec les résidus de fabrication de la quinine.*

Ce totaquina est obtenu avec des résidus de la fabrication de la quinine. Il est nécessaire d'ajouter à ces résidus une quantité suffisante de quinine pour que, par rapport au totaquina lui-même, ils contiennent 15 % de cet alcaloïde.

Ce totaquina 2 renferme donc 15 % de quinine environ, une faible quantité de cinchonidine, beaucoup de cinchonine, ordinairement une faible quantité de quinidine et des alcaloïdes amorphes dans une proportion ne dépassant pas 20 %.

La description générale du totaquina doit donc être assez large pour comprendre les deux types.

La sous-commission sus-nommée avait à sa disposition quatre échantillons de totaquina désignés dans le texte officiel par les lettres A, B, C, H.

Les établissements BURROUGHS, WELLCOME et C^o de Londres avaient bien voulu préparer les deux premiers A, B, avec des écorces de *C. succirubra*, l'échantillon C préparé dans la même maison provenait des écorces de *C. robusta* fournies par l'Université de Leyde, par l'intermédiaire du D^r GROOTHOFF.

Ces trois échantillons sont du type 1.

L'échantillon H du type 2 a été fourni par le D^r STANTON du ministère des Colonies britanniques.

Ces quatre échantillons soumis à des analyses chimiques qualitatives et quantitatives par les D^{rs} GROUTHOFF et HENRY et à des épreuves biologiques sur le paludisme aviaire par le professeur GIEMSA ont permis de donner du totaquina la définition suivante :

DÉFINITION DU TOTAQUINA

Le totaquina est un mélange d'alcaloïdes de l'une quelconque des espèces appropriées du *Cinchona*, par exemple du *C. robusta* ou du *C. succirubra*. Il contient au minimum 15 % de quinine et au moins 70 % des alcaloïdes cristallisables du *Cinchona* et au maximum 20 % d'alcaloïdes amorphes.

Caractéristiques. — Poudre presque blanche, grise, légèrement jaunâtre ou brun pâle, inodore, mais de saveur très amère.

Presque insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éther de pétrole léger, le benzène, l'éther et presque entièrement soluble dans le chloroforme ou l'alcool chaud à 95° au minimum.

Réactions d'identité. — Le corps porté à haute température dans un tube à essai sec se carbonise et dégage une vapeur alcaline d'odeur désagréable.

Une solution aqueuse de concentration environ 0,1 % préparée avec très peu d'acide sulfurique dilué donne une fluorescence bleue.

La même solution donne la réaction de la thalléio quinine.

Dosage de chaque alcaloïde. — Deux procédés ont été utilisés. Examinons les successivement.

PROCÉDÉ A. — *Alcaloïdes totaux* : Dissolvez 1 gr. 55 de totaquina dans 75 cm³ d'alcool chaud à 96°, faites refroidir la solution, filtrez et évaporez à sec le filtrat, puis pesez le résidu (A). Le dissoudre alors dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal, ajoutez 20 cm³ d'eau distillée, filtrez la solution, et lavez le filtre avec de l'eau distillée jusqu'à ce que le filtrat représente un volume de 75 cm³; chauffez le filtrat et neutralisez exactement avec de la solution de soude N/2 avec le papier de tournesol comme indicateur. Par différence on obtient le nombre de centimètres cubes d'acide chlorhydrique employé à salifier les alcaloïdes.

Chaque centimètre cube d'acide chlorhydrique N est équivalent à 0 gr. 310 d'alcaloïdes totaux.

QUININE ET CINCHONINE. — Faites évaporer la solution, préparée comme il est dit plus haut, jusqu'à ce qu'il n'en reste que 50 cm³ et laissez reposer pendant deux heures, puis filtrez, lavez le filtre avec une quantité suffisante d'eau distillée pour porter le volume du filtrat à 100 cm³, faites de nouveau évaporer pour ramener la quantité à 55 cm³ et, alors que le liquide est encore chaud, ajoutez 10 cm³ d'une solution à 40 % de tartrate de sodium; rendez le mélange faiblement acide par addition de quelques

gouttes d'une solution à 10 % d'acide tartrique et laissez reposer jusqu'au lendemain.

Recueillez les précipités de tartrates de quinine et de cinchonine sur un filtre; lavez avec très peu d'eau distillée froide à la fois jusqu'à ce que le filtrat de lavage atteigne 80 cm³, puis séchez le précipité à 100° pendant trois heures et pesez. Ajoutez au poids 60 milligr. pour compenser la solubilité des tartrates de quinine et de cinchonine.

Les proportions relatives de la quinine et de la cinchonine dans ce précipité peuvent alors être déterminées au moyen des données ci-après :

Le tartrate de quinine séché à 106° est représenté par la formule : $(C^{12}H^{12}N^2O)^2, C^2H^2O^4H^2O$; il contient 79,41 % de quinine base et présente, dans les conditions décrites, une rotation de $-8^{\circ}85$. Le tartrate de cinchonine séché à 105°, représenté par la formule $(C^{12}H^{12}N^2O)^2 C^2H^2O^4$, contient 79,68 % de base cinchonine et présente dans les conditions décrites ci-dessus un pouvoir rotatoire de $-5^{\circ}48$.

Chaque 1 % de tartrate de quinine existant dans le précipité augmente donc la rotation observée du tartrate de cinchonine de $-8^{\circ}85 - 5^{\circ}48 = 3^{\circ}37$.

Dissolvez 0 gr. 5 du précipité séché de tartrate dans 3 cm³ 75 HCl N, diluez avec de l'eau distillée jusqu'à ce que le volume soit de 25 cm³, ajoutez 25 milligr. de charbon de bois décolorant, agitez bien, filtrez dans un tube de 2 dcm. et observez la rotation produite pour la lumière du sodium.

On peut aussi évaluer la proportion de quinine dans le mélange de précipités de tartrates en dosant le méthoxyle (méthode de ZEISEL). La quinine contient un groupe méthoxyle, la cinchonine aucun.

A cet effet on peut utiliser directement les tartrates mélangés, séchés à 105°, ou les bases mélangées du précipité des tartrates.

CINCHONINE. — Agiter 80 cm³ de filtrat du précipité de tartrate avec 70 cm³ de chloroforme et 10 cm³ de solution de soude caustique à 16 %/. On sépare le chloroforme et on recommence à agiter avec 70 cm³ de chloroforme. On mélange les solutions chloroformiques, on évapore à sec, on sèche le résidu et on pèse.

Ce résidu contient : cinchonine, quinidine, alcaloïdes amorphes et les bases de 60 milligr. de tartrates de quinine et de cinchonine (rectification pour solubilité). On dissout alors le résidu dans 15 à 25 cm³ d'alcool chaud à 96°. On fait refroidir, on ajoute un volume égal d'eau distillée et on laisse reposer jusqu'au lendemain pour compléter la séparation de la cinchonine, on filtre, on lave avec 25 cm³ d'alcool (à 50 %/), sèche à 105° et on pèse. Ajouter à titre de rectification 1 milligr. de cinchonine par centimètre cube d'alcool employé.

QUINIDINE. — Chauffez le filtrat de la cinchonine au bain-marie jusqu'à évaporation de l'alcool, neutralisez à l'acide chlorhydrique, filtrez,

ajoutez 5 gr. d'iodure de sodium et laissez reposer jusqu'au lendemain pour compléter la précipitation des iodhydrates d'alcaloïdes. Filtrez, lavez le résidu avec un peu d'eau et finalement deux fois à l'alcool à 96° en employant chaque fois 5 cm³.

Séchez l'iodhydrate de quinidine à 105° et pesez en ajoutant à titre de rectification 9 milligr. 8 pour chaque centimètre cube d'alcool employé. Le poids rectifié multiplié par 0,717 donne la quantité de quinidine.

ALCALOÏDES AMORPHES. — La quantité des alcaloïdes amorphes est égale à la différence entre le poids du résidu (B) et la somme des poids de la cinchonine et de la quinidine qui ont été déterminés.

PROCÉDÉ B. — Procédé modifié pour le dosage du totaquina du type 2.

Pour les totaquinas du type 2 qui peuvent être plus foncés que ceux du type 1 et contenir beaucoup de cinchonine, il faut éliminer tout d'abord cette dernière.

Pour cela on dissout le résidu (A) dont on a déjà parlé dans 25 cm³ d'alcool à 96°, on refroidit la solution, puis on ajoute 25 cm³ d'eau distillée, on laisse reposer jusqu'au lendemain, on filtre, lave à l'alcool à 90°, sèche et pèse.

Le filtrat de cette cinchonine est alors traité comme il a déjà été dit à propos du résidu A, pour le dosage de la quinine, cinchonidine et quinidine.

De nombreuses expériences ont été faites, grâce à ces procédés de dosage, et par des expérimentateurs différents. Il est à remarquer que des divergences ont surgi, mais les plus considérables ont été celles relevées entre les résultats de la méthode polarimétrique et ceux de la méthode au méthoxyle de la quinine et de la cinchonidine dans le mélange des précipités des tartrates de ces alcaloïdes.

La méthode au méthoxyle a été adoptée par la nouvelle Pharmacopée britannique (2 octobre 1932).

..

Enfin signalons qu'à côté de ces dosages chimiques, des expériences physiologiques ont été effectuées, par le professeur GIEMSA, sur l'efficacité du totaquina dans le paludisme aviaire et sur sa toxicité.

Les examens de toxicité ont été effectués sur des canaris (voie buccale), sur des souris (injection sous-cutanée) et sur des lapins (voie intraveineuse).

En général il est apparu ce fait : que les échantillons de totaquina, sauf le premier A, sont plus toxiques que la quinine.

Pour l'examen thérapeutique, on peut admettre sensiblement l'identité des effets curatifs dans le paludisme aviaire et le paludisme humain.

On a remarqué surtout que l'échantillon de totaquina qui s'est révélé

le plus actif est celui qui, d'après les recherches des docteurs HENRY et GROOTHOF, avait la plus forte teneur en quinine.

En résumé, dans la pratique, il sera sans doute possible de déterminer d'une façon précise un type de totaquina qui comprendra 70 % d'alcaloïdes cristallisés dont 15 % au moins de quinine. Les alcaloïdes amorphes ne devront pas dépasser 20 %, les substances minérales 5 % et l'eau 5 %.

Il y aura deux types de totaquina, le premier préparé par extraction des alcaloïdes totaux de l'écorce du *Cinchona succirubra* ou *Cinchona robusta*, le deuxième obtenu par addition de quinine au résidu de fabrication du sulfate de quinine.

Il a été fait déjà de nombreuses recherches sur le retard apporté à l'incubation du paludisme aviaire sur les canaris ayant reçu différentes doses de totaquina.

Ces expériences sont susceptibles de donner des indications sur ce qui se passerait dans les mêmes conditions chez l'homme; malheureusement les épreuves chimiques manquent encore et ce ne sera que lorsqu'on disposera des résultats des recherches en cours qu'il sera possible de passer en revue la standardisation biologique de ce produit et d'établir une posologie déterminée.

A. BERMOND.

(Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris).

NOTICE BIOGRAPHIQUE

ROBERT CHODAT

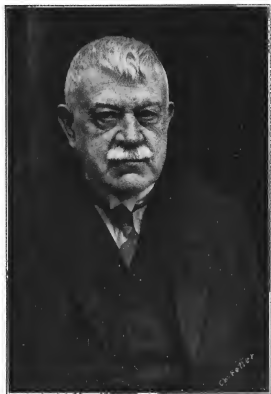
(1865-1934)

La Pharmacie mondiale vient de perdre en ROBERT CHODAT un de ses savants les plus distingués, dont la renommée dans la science botanique s'est étendue bien au delà des frontières de sa petite patrie : la Suisse.

Né à Moutier-Granval, dans le Jura bernois, le 6 avril 1865, CHODAT fit ses études à l'Université de Genève en menant de front ses examens de pharmacie et son doctorat ès sciences, grade qu'il obtint en 1887 et qui l'amena à la situation de privat-docent. Il ouvrit immédiatement une officine à Genève qu'il dirigea jusqu'en 1893. Élève du professeur de botanique MÜLLER D'ARCOVIE, cet aîné, qui pressentit en CHODAT un

botaniste de grande envergure, l'encouragea à quitter la profession.

Professeur *extraordinaire* de Botanique systématique médicale et pharmaceutique en 1889, ROBERT CHODAT devint professeur *ordinaire* en 1891, et, en 1900, le Conseil d'État, l'appelant à la chaire de botanique, le nommait Directeur de l'Institut botanique de l'Université.



ROBERT CHODAT (1865-1934)

Professeur à l'Université de Genève, directeur de l'Institut botanique, fondateur et doyen de l'Ecole de Pharmacie.

Ses publications extrêmement nombreuses ont montré qu'il possédait un esprit particulièrement curieux, car elles sont aussi bien relatives à la botanique générale qu'à la botanique spéciale et à la pharmacie. C'est ainsi que l'on trouve de lui une étude des ferments, particulièrement des ferments oxydants, de la peroxydase (la tyrosinase), de la catalase, etc.

A la suite d'un voyage à Copenhague, il s'initia à la méthode de HANSEN

pour la sélection des levures des vins du canton de Genève, travaux qui ont reçu une large application dans la fabrication des vins en Suisse.

En 1925, il créa l'École de Pharmacie dont il fut l'administrateur, réunissant ainsi, pour la première fois à Genève, les divers enseignements de la Faculté des Sciences concernant les études pharmaceutiques.

C'est en 1907 qu'il publia son remarquable ouvrage : *Principes de Botanique*, qui reste l'un des meilleurs livres que nous possédions sur cette science en langue française et qui fait grand honneur à son auteur.

Son jeune collègue, le professeur LENDNER, lui a rendu justice en publiant une petite monographie chez notre confrère le *Journal suisse de Pharmacie*.

Ceux qui, comme le signataire de ces lignes, ont eu l'avantage de connaître R. CHODAT, savent qu'il apportait dans toutes les grandes investigations un enthousiasme et une activité inlassables. Remarquablement instruit des questions d'art, très bon aquarelliste, ses enseignements étaient illustrés d'une façon telle que les élèves profitaient avec la plus grande facilité de ses multiples connaissances.

ROBERT CHODAT était chevalier de la Légion d'honneur, Docteur *honoris causa* des Universités de Cambridge, de Manchester, de Liverpool. Il fut Doyen de la Faculté des Sciences, puis Recteur de l'Université de Genève.

Il était ami du professeur GUIGNARD, de nous-même et de quelques autres botanistes français; ce n'est pas sans émotion que je salue ici sa mémoire au nom de la Pharmacie française tout entière.

EM. PERROT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

WILDEMAN (E. DE). **Documents pour l'étude de l'alimentation végétale de l'indigène au Congo belge**, 1 vol. in-8°, 263 pages (Extrait des Mémoires publiés par l'*Institut Royal colonial belge*). Bruxelles, 1934. — On admet maintenant, en matière de colonisation, une série de vérités premières qui furent, il y a bien peu de temps encore, des propositions plus ou moins âprement discutées : celle de la nécessité d'une alimentation hygiénique des indigènes est de celles-là. On reconnaît enfin que la misère physiologique, aussi bien que morale, doit être inscrite au premier

rang des causes de l'incapacité d'innombrables tribus à tout travail suivi.

L'organisation agricole des indigènes, à côté de celle des Européens, est un problème impérieux, loin encore d'être résolu et nous, Français, ne l'ignorons pas, car d'heureuses tentatives ont été faites en Afrique Noire, à Madagascar et ailleurs, qui sont à notre honneur.

Un livre récent, parmi de nombreux autres, mérite d'être signalé, car l'un des signataires qui fut à la tête des services de l'Instruction, et qui est devenu depuis recteur de l'Université d'Alger, a laissé des traces profondes et productrices, aussi bien chez les races noires de l'A. O. F. que chez les populations marocaines; ce colonial éminent n'a pas craint, en collaboration avec un-spécialiste, le Dr CH. RICHET fils, d'écrire sur ce sujet des pages vigoureuses dont doit s'imprégner la Haute Administration et à qui M. DE WILDEMAN rend largement justice.

Il est bon de dire que les plus grands parmi nos gouverneurs ont fait de sérieux efforts pour l'amélioration de la condition des indigènes et qu'il en a été de même au Congo belge.

M. DE WILDEMAN, savant naturaliste dont la compétence est bien connue, avait, dès 1911, avec le Dr DRYEPONDT, insisté déjà sur l'amélioration et le développement des cultures vivrières dans cette colonie, en appuyant sur le fait que la difficulté de nourrir le personnel est une « cause d'échec des entreprises de culture, du commerce et des travaux publics ».

Cet auteur rappelle également que l'Académie des Sciences coloniales de Paris a présenté au ministre, en 1925, une série de vœux indiquant un certain nombre de moyens destinés à remédier à la déficience alimentaire et l'on peut ajouter que tous les scientifiques qui ont habité ou parcouru les régions tropicales ont sans répit signalé la nécessité d'agir « sans délai ».

Aussi M. DALADIER, alors ministre des Colonies, a-t-il rédigé en considération de ces vœux et adressé aux intéressés une instruction relative à l'étude hygiénique de la ration alimentaire des populations indigènes. Mais le problème n'est pas simple et nécessite la collaboration, avec l'Administration, de médecins, de vétérinaires, de naturalistes et chimistes. L'éternel problème de la préparation, dans la métropole, de jeunes « scientistes » dûment munis de toutes les connaissances nécessaires à leur besogne future, se pose toujours; rien n'a été fait, malgré tous nos efforts, pour coordonner la recherche et établir un plan général, qui n'est pas seulement national, mais devrait être envisagé aussi du point de vue international.

M. DE WILDEMAN le sait aussi bien que quiconque et son livre est un magistral exposé de ce qui a été fait et qui devrait être fait.

Bien sûr, ceux qui comme lui, comme nous et tant d'autres, ont suivi l'évolution de la colonisation, se rendent compte des améliorations apportées à la condition des indigènes, mais ils déplorent la lenteur de l'organisation et l'absence de rendement de certaines prescriptions restées lettre morte. Combien de rapports mériteraient d'être cités auxquels se réfère M. DE WILDEMAN dans son premier chapitre : mais où est l'homme d'Etat qui réalisera la prédiction de MM. HARDY et RICHET : « Le plus grand ministre des colonies français sera, croyons-nous, celui qui permettra à chaque indigène de manger à sa faim ! »

Comme on ne saurait modifier brutalement le régime alimentaire, même et surtout déficient, sans de grandes précautions, il n'est pas inutile de connaître les plantes utilisées dans chaque région et même dans chaque tribu, c'est pourquoi la deuxième partie du livre de M. DE WILDEMAN, est œuvre utile et n'est pas simplement un document littéraire; il montre en tout cas quelle grande quantité d'espèces végétales sont consommées en tout ou

partie et il n'est pas douteux que bon nombre d'entre elles, dûment choisies, mériteraient d'être multipliées et améliorées.

C'est un travail long et délicat auquel collaboreront avec plaisir les laboratoires de la Métropole pour la détermination de leur valeur alibile, en liaison avec les agronomes, les pharmaciens coloniaux, comme le voudrait M. le Médecin général inspecteur LASNET et aussi l'Administration, sans laquelle rien n'est possible et dont la responsabilité est de ce fait considérable.

Nous ne pouvons que nous réjouir du concours de M. DE WILDEMAN à l'étude de l'alimentation indigène et de son effort pour établir un plan logique de recherche. Il ne faut pas se lasser de frapper sur un clou pour l'enfoncer et la réalisation d'une idée logique n'est obtenue à son tour que par la répétition sans cesse renouvelée des arguments qui militent en sa faveur.

EM. PERROT.

SPRECHER VON BERNEGG (Dr ANDRÉAS). — **Tropische und subtropische Weltwirtschaftspflanzen. 1^{er} Teil : Stärke und Zuckerpflanzen.** 4 vol. in-8°, 438 p., 3 tableaux et 130 fig. Prix, broché : 28 m. 80; relié : 34 m. 50. FERDINAND ENKE, édit., Stuttgart, 1929. — Cette première partie d'un important traité qui étudiera systématiquement toutes les plantes économiques des régions tropicales et subtropicales est consacrée aux céréales et aux espèces sucrières.

Si l'auteur s'étend surtout sur les végétaux les plus importants du double point de vue de l'alimentation locale et de l'exportation — le riz, le maïs, le sorgho, la canne à sucre —, il n'en décrit pas moins les espèces secondaires ou de rendement moindre : les Dioscorées, le taro (*Colocasia antiquorum*), les arrow-roots, le palmier à sucre.

On trouve, dans ce livre, de nombreux renseignements d'ordre scientifique pur ou d'ordre pratique. Dans chaque chapitre est exposé tout ce qui a trait à la botanique (systématique, morphologie, histologie, physiologie), à la chimie (nature et caractères des divers principes immédiats contenus dans tout ou partie de la plante), à l'agronomie (principales méthodes culturales, phytopathologie, rendements), à l'industrie (fabrication locale du tapioca, du sucre, etc.), au commerce (moyens de transport, exportation, principaux acheteurs).

De nombreuses figures, dont quelques-unes en couleurs (des épis de maïs en particulier), illustrent un texte parfaitement intelligible par sa grande clarté et l'abondance des sous-chapitres et des sous-titres.

M.-TU. FRANÇOIS.

CATTELAÏN (EGGÈNE). **Pour comprendre la chimie moderne.** 4 vol. in-16 (256 pages et 56 figures). *Bibliothèque d'éducation scientifique.* Prix : 15 francs. DOIN et C^{ie}, édit., Paris, 1934. — Les découvertes successives des rayons X, de la radioactivité et du radium, bouleversant profondément les théories admises jusqu'alors sur l'unité de la matière et la nature de l'atome, il en est résulté pour la chimie toute une série de modifications dans les idées et dans leur expression, qui rappellent, à ceux qui l'ont vécue, la période où la théorie atomique a remplacé celle des équivalents. Combien à cette époque aurait été le bienvenu un ouvrage simple et clair qui, sous une forme attrayante, aurait expliqué les difficultés de la nouvelle théorie ! Aussi, devons-nous remercier et féliciter M. CATTELAÏN d'avoir écrit ce petit livre sans prétention, au style clair et alerte, dont la lecture facile et rapide fait concevoir sans peine, à celui qui l'ignore, ce qu'est la chimie moderne, considérée sous l'angle des découvertes récentes qui en ont si complètement transformé l'aspect.

Dr P. BOURCET.

TIFFENEAU (M.). **Abrégé de pharmacologie**, 4^e édition. Un vol. in-8°, 242 pages. Prix : 35 francs. Vigor frères, éditeurs, Paris, 1934. — Les éditions successives de cet ouvrage ont été marquées chaque fois par des additions notables et l'importance qu'il acquiert aujourd'hui, — le nombre de pages ayant presque triplé, — pourrait justifier l'adoption d'un titre moins modeste.

Le plan général de l'ensemble n'a pas subi de modification, la première partie, de beaucoup la plus importante, comportant l'étude des médicaments par groupes pharmacodynamiques et la seconde partie traitant des formes médicamenteuses. Deux chapitres annexés sont, en outre, consacrés à la législation des substances vénéneuses et à la posologie des doses maxima.

Les modifications introduites dans cette édition ont porté presque exclusivement sur la première partie de l'ouvrage. C'est ainsi que l'on trouvera des chapitres ou paragraphes entièrement nouveaux concernant les médications soufrée, calcique et aurique, les cholagogues et les modificateurs de l'appareil respiratoire. Des notions pharmacodynamiques importantes ont été introduites à propos de l'accoutumance, du mode d'action des poisons du système nerveux autonome, des digitaliques, des vaso-dilatateurs et des antiseptiques. Bien entendu, la liste des médicaments décrits s'est notablement accrue et les dispositions législatives ont été mises à jour.

Des aperçus d'ordre plus général, relevant de la physiologie ou de la chimie biologique, éclairent d'un jour nouveau l'action des différentes classes de médicaments. Il est en effet superflu de souligner l'importance qu'il y a, pour un pharmacologiste, à connaître, autant qu'il est possible, le mécanisme des fonctions de notre organisme et les interactions d'où résulte leur équilibre, avant d'envisager de quelle façon cet état normal est modifié sous l'influence des différents médicaments. Il est permis d'espérer, d'autre part, que le jour où l'on pourra aborder ces problèmes sous leur aspect chimique ou physico-chimique, on apportera une explication satisfaisante de ces phénomènes, bien caractérisés dans leurs aspects, qui résultent à l'origine de l'action d'une substance chimique connue sur une cellule réceptrice qui l'est, hélas, beaucoup moins. On lira avec intérêt les notions consacrées dans cet ouvrage au mécanisme du sommeil, à la régulation thermique et à l'étude chimique de la réserve alcaline, des vitamines, des hormones hypophysaires et ovariennes.

Ce livre, destiné aux étudiants en médecine qu'il doit préparer à l'enseignement de la thérapeutique, sera consulté également avec profit par tous ceux, médecins, pharmaciens ou biologistes, qu'intéresse l'étude de la pharmacologie au point de vue désintéressé de la recherche expérimentale.

G. VALETTE.

SOUÈGES (R.). **L'embryologie végétale (Résumé historique). Première époque : des origines à Hanstein (1870)**. In-8°, 57 p. Prix : 12 francs. HERMANN, édit., Paris 1934. — M. SOUÈGES, par ses excellents travaux d'embryogénie végétale, était tout désigné pour écrire ce livre. Il y étudie la première époque de l'histoire de cette science : de l'antiquité grecque à HANSTEIN, soit de cinq cents ans avant JÉSUS-CHRIST jusqu'à 1870. Une première période va de PYTHAGORE à CAMERARIUS qui, à la fin du XVII^e siècle, établit définitivement l'existence des sexes chez les végétaux; une deuxième va de CAMERARIUS à AVICENNA qui, opticien et micrographe, perfectionna le microscope et observa le développement du tube pollinique; une troisième période prend fin avec les travaux de HANSTEIN. L'histoire des découvertes est présentée par l'auteur d'une façon extrêmement attachante; il ne se borne pas à une énumération des faits, mais les éclaire à la lumière de conceptions générales. Ainsi présentée, l'évolution de l'em-

bryogénie est d'un grand intérêt, elle « vit » devant le lecteur et son histoire ainsi conçue est véritablement un chapitre de celle de l'esprit humain. Elle intéressera, en dehors des botanistes, tous les esprits cultivés.

M. MASCRÉ.

CHOUX (P.). **Les Didiéracées xérophytes de Madagascar.** *Mémoires de l'Académie malgache*, fasc. n° 37, in-4°, 69 pages avec xxi planches hors texte. Tananarive, 1934. — L'auteur, qui a entrepris cette étude des six espèces si curieuses de la flore xérophytique du sud de Madagascar, en fixe les caractères, la biologie et la répartition. Il m'est agréable, car j'ai conservé le souvenir de ces extraordinaires végétaux que M. GUÉRIN et moi avons été les premiers à tenter, avec des échantillons bien insuffisants, de faire connaître anatomiquement.

Le travail de M. CHOUX est richement illustré et, s'il laisse encore quelques observations à faire, on peut dire toutefois qu'il est à peu près complet et que l'auteur y a apporté un soin méticuleux.

EM. P.

DEHAY (Ch.). **Recherches sur l'appareil conducteur foliaire des Urticacées, des Moracées et des Uimacées** (Ordre des Urticales). *Thèse Doct. Sc.*, 1 vol. in-8°, 264 pages, avec 201 figures. Arras, 1934. — Ce travail des plus consciencieux est des plus intéressants pour la science histologique, parce qu'il fixe les relations de structure du pétiole et de la feuille dans un groupe de familles affines. Un très grand nombre de dessins schématiques judicieusement établis éclairent le texte et permettent au lecteur une plus rapide compréhension des faits. L'auteur, M. DEHAY, pharmacien, mérite tous éloges et nous regrettons que, dans ce journal, sa remarquable étude soit de nature trop spéciale pour autoriser une longue analyse.

EM. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Influence de la variation expérimentale de la tension superficielle sur la vie des bactéries cultivées en milieu synthétique et en solution peptonée. LASSEUR (Ph.), VERNIER (P.), DUPAIX (A.) et GEORGES (L.). *Arch. f. Mikrobiol.*, 1932, 3, n° 5, p. 561. — Dans cet article, très documenté, apportant des notions nouvelles fort intéressantes, l'auteur montre les faits suivants :

1° L'addition de substances capables d'abaisser la tension superficielle des milieux de culture peut déterminer, dans la vie des bactéries, des perturbations importantes, temporaires ou permanentes, affectant soit leur forme, soit leur végétation, soit leur pouvoir chromogène.

2° Les diverses espèces bactériennes réagissent différemment aux substances tensio-actives. Les bactéries du groupe *subtilis*, *mesentericus*, *megaterium* sont particulièrement sensibles à l'action du glycocholate et du taurocholate de soude.

3° Les diverses souches d'une même espèce bactérienne peuvent offrir des variations de résistance considérables vis-à-vis des substances tensio-actives.

4° L'action d'une même substance tensio-active peut varier avec la nature du milieu de culture auquel elle est ajoutée.

5° Pour un même abaissement de tension superficielle, le taurocholate et le glycocholate de soude ne se comportent pas de la même façon vis-à-vis des bactéries expérimentées.

J. RÉGNIER.

Réaction de Gram. Facteurs influençant la durée de décoloration. MARCHAL (J.-G.). *Bull. Assoc. Anc. Étudiants Fac. Pharm.*, Nancy, n° 19. Imp. BERGER-LEVRACLT, Nancy, 1933. — Après un rappel de l'histoire de la réaction colorée de GRAM, l'auteur indique une transformation en méthode quantitative de cette réaction qualitative bien connue. Elle consiste à apprécier la vitesse de décoloration des germes. L'auteur étudie ensuite les facteurs qui influencent cette vitesse : milieu de culture, âge, colorant, état de la solution iodée, décolorant et coloration de contraste. Il indique les procédés de préparation des solutions colorantes en tenant compte du phénomène de BOUTARIC pour stabiliser les solutions (l'addition d'un électrolyte en très faible quantité protège le colloïde contre la floculation produite par des doses plus fortes du même électrolyte). Ces travaux apportent une plus grande précision dans le diagnostic des espèces microbiennes et doivent, de ce fait, être suivis avec beaucoup d'intérêt.

J. RÉGNIER.

Prophylaxie des infections typhoïdiques et de la diphtérie par la vaccination associée dans le personnel des hôpitaux de Paris. Insuffisance de la rhino-vaccination antidiphtérique. CROUZON (O.), LOISEAU (G.) et LAFFAILLE (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 236.

R. D.

Sur la vaccination préventive de la tuberculose par le BCG administré par voie buccale chez les adolescents et les adultes non allergiques. CALMETTE (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 274.

R. D.

Le darmous (fluorose spontanée des zones phosphatées). Pathogénie, prophylaxie. VELU (H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1933, 109, p. 289. — Il semble que le darmous, fluorose chronique des zones phosphatées, soit une intoxication favorisée par une carence minérale.

R. D.

La valeur nutritive des œufs. LESNÉ (E.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1597.

R. D.

Une action peu connue de l'oxygénothérapie hypodermique. L'action eutrophique. JARRICOT (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1629. — L'oxygène, administré par la voie hypodermique, favorise l'accroissement du poids chez les petits enfants.

R. D.

Sur une cause fréquente d'accidents professionnels dans l'automobilisme : intoxication bulbaire par le carburant, essence et alcool. CAZENRIVE, TANON et NEVEU. *Bull. Acad. Méd.*, 1932, 108, p. 1624. — Les vapeurs d'essence ou les gaz d'échappement produisent, chez certains individus particulièrement sensibles, une intoxication bulbaire. Cette intoxication qui, sous sa forme la plus légère, provoque de l'inégalité pupillaire, peut expliquer certains accidents.

R. D.

Quelques faits favorables à l'idée d'un virus cancéreux dans

quelques cancers animaux (cancers des Gallinacés, cancers des Tritons. CHAMPY (Ch.). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **108**, p. 1631. R. D.

Existe-t-il des maisons à cancer? CHATON. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **109**, p. 182. R. D.

Pharmacodynamie. — Thérapeutiques.

Modifications chronaximétriques et ultramicroscopiques des nerfs sous l'action de l'antipyrine, du pyramidon et de la quinine. RENESCI (N.) et DOROGAN (D.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **167**, p. 251-266. — L'antipyrine, le pyramidon et la quinine agissent sur les nerfs moteurs périphériques comme toutes les substances anesthésiques locales. L'action des solutions faibles est seulement excitante, sans suppression de la conduction nerveuse, ce n'est qu'à partir d'une certaine concentration que cette suppression apparaît. Les modifications de structure portent aussi bien sur la myéline que sur le cylindraxe. Vis-à-vis des autres anesthésiques locaux ces corps ont l'avantage de déterminer des lésions plus faibles. P. B.

Vomissement quinique. BONANNI (A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **45**, p. 189-194. P. B.

Le mécanisme du vomissement par la quinidine. I. Vomissement quinidique chez les animaux à cœur énervé ERNSTENE (A. C.) et LOWIS (S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 305-310. — La nausée et le vomissement sont un des symptômes toxiques les plus fréquents au cours de l'emploi de la quinidine en clinique. La quinidine détermine des vomissements chez le chat quand elle est administrée à doses suffisantes par la voie buccale ou en injections intraveineuse ou intramusculaire. Après énérvation du cœur, persistance du vomissement quinidique indiquant que celui-ci n'est pas une manifestation d'une action toxique de ce corps sur le myocarde. Comme le cœur n'est pas le siège de l'action vomitive de la quinidine, le vomissement après administration de quinidine n'indique pas nécessairement que le plein effet thérapeutique de la drogue sur le myocarde a été atteint. P. B.

Le mécanisme du vomissement produit par la quinidine. II. ERNSTENE (A. C.) et LOWIS (S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 359-369. — La quinidine exerce une action vomitive à cause de son action périphérique, les impulsions émétiques afférentes déclenchées par la drogue prennent naissance en grande part au-dessous du diaphragme et sont transportées au centre du vomissement principalement par voie sympathique. P. B.

Préparations de combinaisons du commerce (antinévralgiques). RIESSER (O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **169**, p. 164-179. — Etude de douze préparations antinévralgiques, les résultats obtenus correspondent bien aux données de la firme qui les délivre. P. B.

Dosage des analgésiques et de leurs combinaisons. III. HESSE (E.) et REICHELT (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **169**, p. 453-458. P. B.

Un nouveau corps actif sur *Plasmodium vivax*. MARCHOUX (E.) et CHORINE (V.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1463-1464. — Le 915 (sel de l'acide acétylamino-oxyphényl-arsinique avec la diéthylamino-undécylamino-méthoxyquinoléine), préparé par FOIRNEAU, inactif à 0 gr. 10, insuffisant à 0,20, guérit sans rechute la plupart des paludéens à *P. vivax* à la dose de 0,30 *per os* et par jour pendant six jours. Il est bien supporté à la dose double. Les parasites disparaissent par fragmentation du cytoplasme et lyse du noyau. Schizontes et gamètes sont identiquement impressionnés.

P. B.

Chimiothérapie des composés quinoléiques. IV. Action de certains composés quinoléiques sur les paramécies. BRAHMA-CHARI (P.), BANERJEE (R.) et BRAHMACHARI (U.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 149-150.

P. B.

Etudes des antipyrétiques avec comparaison d'un dérivé de l'antipyrine optiquement actif avec son racémique. HECHNER (W.) et SILBER (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **169**, p. 530-536. — Etudes antipyrétiques sur la souris, ainsi que sur le lapin rendu hyperthermique par l'infusion de foin. Les deux antipodes optiques d'une méthylcyclohexénylantipyrine n'ont présenté aux mêmes doses aucune différence dans leur action sur la température du corps. Une amidine, dans laquelle deux restes phénétidine ont été unis, n'a présenté aucune action antipyrétique comme aucun effet méthémoglobinisant, substance, à la vérité, très peu soluble dans l'eau.

P. B.

Régulation thermique et échanges aqueux. XV. Teneur en eau du foie du rat dans la fièvre due au vaccin de Shiga et dans l'antipyrèse par l'amidopyrine. HORWITZ (M. K.) SHERMAN (H.) et BARBOUR (H. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 217-222. — Hydratation hépatique au cours de la fièvre déclenchée chez le rat par l'injection de vaccin de SHIGA, pas de modification de la teneur en eau du foie par l'amidopyrine, aux fortes doses.

P. B.

Action analgésique de l'atophan. RASZEJA (F.) et BILLEWICZ-STANKIEWICZ (J.). *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1933, **45**, p. 361-373. — Existence dans la capsule articulaire et vraisemblablement dans les ligaments de l'articulation du genou du lapin d'organes récepteurs pour les voies afférentes ainsi que dans les extrémités articulaires. L'excitation électrique de ces organes détermine par la voie du système nerveux central des réflexes respiratoires et vasculaires. Chez le lapin uréthanisé, l'excitation électrique de la capsule articulaire détermine un abaissement de la pression sanguine directement proportionnel à l'excitation. Les injections intraveineuses d'atophan sodique déterminent chez le lapin des modifications typiques des mouvements respiratoires et du comportement de la pression sanguine. Après administration d'atophan, affaiblissement ou inhibition des réflexes respiratoires et vasculaires provoqués par l'excitation de la capsule. Les propriétés analgésiques de l'atophan semblent comme l'affaiblissement des réflexes respiratoires et vasculaires conditionnés par une diminution centrale de l'excitabilité.

P. B.

Lésions hépatiques chez les chiens et les rats après administration orale répétée de cinchophène, de l'ester éthylique, de l'acide para-méthyl-phénylcinchoninique (tolysine) et de

salicylate de soude). BARBOUR (H. G. et FISK (M. E.)). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 344-357. — Le cinchophène, la tolysine et le salicylate de soude administrés aux chiens et aux rats blancs normaux à doses buccales répétées et suffisantes et pendant une longue période de temps déterminent tous des lésions typiques du foie. A ce point de vue le cinchophène est plus toxique que le salicylate de soude qui est plus toxique que la tolysine. Les données microscopiques indiquent le même ordre de toxicité chez le chien. Cependant il est impossible de donner des doses suffisantes de salicylate de soude pour provoquer la rétention de la bromsulphaléine. La rétention du colorant est très marquée avec le cinchophène, elle n'apparaît qu'après les fortes doses de tolysine et est alors très intense et de courte durée. Ces trois drogues déterminent toutes des lésions rénales. Même ordre de toxicité pour le rein des rats que pour le foie des rats; pour le rein des chiens le salicylate est plus toxique que le cinchophène et celui-ci plus toxique que la tolysine. Apparition d'ulcères gastriques ou duodénaux après cinchophène, jamais après tolysine ou salicylate. Les doses de tolysine et de salicylate de soude déterminant des lésions hépatiques sont de beaucoup supérieures aux doses utilisées en clinique, même longtemps continuées. Quant au cinchophène, c'est un corps à utiliser en clinique avec précaution. P. B.

Régulation thermique et échanges aqueux. XIV. L'œdème hépatique dans le mécanisme de la fièvre produite par la 3-tétrahydronaphtylamine et par l'anaphylaxie. MARSHALL (H. T.) et BARBOUR (H. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 209-215. — La fièvre 3-tétrahydronaphtyl-aminique chez le lapin est associée à une hydratation hépatique. Chez six lapins en hyperthermie tétrahydronaphtylaminique, les solides totaux du foie ont été de 27,3 par rapport à 29,4 chez les témoins et le rapport du poids du foie au poids du corps a été de 12 % plus élevé que chez les témoins. Les lapins sensibilisés au sérum de cheval présentent également une hydratation hépatique, quand la fièvre anaphylactique est déclenchée par le sérum. Le début de la fièvre dans ces cas est facilité par l'absorption d'eau dans le foie. P. B.

Action hyperthermisante du picramate de sodium. CASIER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, p. 551-553. — Le picramate de sodium possède les mêmes propriétés stimulantes du métabolisme cellulaire et la même action hyperthermisante que le dinitronaphtol, le dinitrophénol et le dinitrocrésol. L'introduction du radical aminé dans la molécule du dinitrophénol diminue toutefois la toxicité et l'intensité de l'action hyperthermisante de ce composé en prolongeant la durée de son action. P. B.

Résistance des poissons aux substances toxiques suivant diverses conditions expérimentales. Action sensibilisatrice du thermol. BINET (L.) et MORIN (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, p. 608-611. — Action renforçatrice du dinitrophénol 1,2,4 vis-à-vis des convulsivants comme la strychnine et des hypnotiques comme la paralaldéhyde et l'avertine chez les poissons. P. B.

Action du dinitrophénol chez les chiens diabétiques. TAINIER (M. L.), BOYES (J. H.) et DE EDS (F.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1933, 45, p. 235-240. — L' α -dinitrophénol tue les chiens dépancréatés avant l'apparition des réponses hyperthermiques et respiratoires habituelles. Cette augmentation de toxicité est conditionnée par un manque d'insuline,

puisqu'elle ne se produit pas chez les témoins et qu'elle est complètement ou partiellement supprimée chez le chien diabétique par l'administration d'insuline. L'accentuation d'une acidose diabétique n'explique pas les morts plus rapides par le dinitrophénol, car les chiens diabétiques peuvent mourir de manière typique sans modifications significatives de leur équilibre acido-basique. Les doses mortelles de dinitrophénol diminuent légèrement seulement la glycémie, et ce corps ne peut être employé comme hypoglycémiant chez les malades à cause de l'augmentation de toxicité. P. B.

Action hyperthermisante, respiratoire et autres actions du dinitrophénol. TAINIER (M. L.) et CUTTING (W. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 48, p. 140-159. — L'administration par les différentes voies d'absorption d' α -dinitrophénol aux lapins, aux chats, aux chiens, aux rats, aux pigeons et à l'homme à des doses comprises entre 3 et 40 milligr. par kilogramme peut déterminer des augmentations remarquables de la température du corps, jusqu'à 6 et 7°, avec une excitation respiratoire marquée. Pas de modifications nettes de la pression sanguine aux doses modérées, mais augmentation de la fréquence du pouls. La réponse fébrile maxima se produit environ une heure après l'injection, ou plusieurs heures après l'administration buccale; si la dose n'est pas mortelle la récupération demande au moins quatre heures. Chez les animaux l'élévation de la température se produit indépendamment du système nerveux et des contractions des muscles du squelette, et n'est pas empêchée par l'ergotamine, la surrénalectomie et la thyroïdectomie. L'excitation respiratoire peut se produire indépendamment de la pyrexie. Le dinitrophénol n'augmente pas l'hydrolyse du sucre par la levure *in vitro*. La mort chez les animaux peut résulter de : a) dépression circulatoire directe; b) hyperpyrexie, ou c) acidose et anoxémie selon la dose de toxique, la vitesse d'injection et d'autres facteurs. P. B.

Actions diverses du dinitrophénol. Administrations répétées, antidotes, doses mortelles, tests antiseptiques et actions des isomères. TAINIER (M. L.) et CUTTING (W. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, 49, p. 187-208. — Pas d'accoutumance après injections répétées de α -dinitrophénol chez le chien. Fixation de la dose mortelle par les différentes voies chez le chien, le lapin, le rat et le pigeon. Pas d'action sur l'intestin isolé, sauf action dépressive aux fortes doses par effet musculaire direct. Augmentation de la fréquence et de la profondeur de la respiration du lapin déprimée antérieurement par des doses toxiques de morphine, de chloral, d'alcool ou de barbiturique, action comparable à cet effet à celle de la caféine. Inactivité comme antidote contre le dinitrophénol de l'artérénol, du gluconate de Ca, du glucose + insuline, de l'acide monoiodoacétique, de la quinine et du salicylate, effet antidotique partiel de l'injection de solution saline physiologique et des bains tièdes (effet antipyrétique). Pas d'action antiseptique vis-à-vis du *B. coli* ou du streptocoque *in vitro* et des trypanosomes chez le rat. L' α -dinitrophénol est un hyperthermisant plus actif et plus régulier que le pigeon que les méta- et paramononitrophénols, les β - ou γ -dinitrophénol ou le trinitrophénol. P. B.

Influence du dinitro- α -naphtol sodique et du bleu de méthylène sur la consommation d'oxygène « in vitro » du muscle de divers animaux. EULER (U. S. VON). *Arch. int. Pharm. et Théor.*, 1933, 44, p. 464-479. — Le dinitro- α -naphtol sodique détermine une augmentation de la consommation d'oxygène *in vitro* plus basse pour le muscle du pigeon, du chat, du chien et du bœuf que pour le muscle du lapin, du cobaye et du

veau, les muscles du premier groupe possédant en général une pigmentation sensiblement plus forte que les muscles du deuxième groupe. Pas de différences suivant les animaux dans l'augmentation de la consommation d'oxygène du muscle déterminée par le bleu de méthylène. P. B.

Mécanisme de l'action antidote du nitrite de soude vis-à-vis de l'intoxication par l'acide cyanhydrique. HUG (E.) et MARENZI (A. D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 86-87. — L'action antidote du nitrite de soude vis-à-vis de HCN est due uniquement à la formation de méthémoglobine et à la fixation de HCN sur cette dernière. A. B.

Action combinée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. HUG (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 87-89. — L'action comparée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium, seuls ou combinés, chez le lapin intoxiqué par HCN par voie orale montre que l'on obtient les meilleurs résultats de désintoxication en injectant le nitrite en premier lieu et l'hyposulfite après. P. B.

Association nitrite-hyposulfite de soude pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le chien. HUG (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 711-714. — Effets supérieurs de l'association nitrite-hyposulfite de soude dans l'intoxication cyanhydrique à ceux de ces substances séparées. P. B.

Effet de l'administration des cyanures sur la thyroïde des poulets. SPENCE (A. W.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 327-331. — Les poulets sont extrêmement résistants au cyanure de méthyle, les fortes doses de ce corps semblent exercer une action goitrogène analogue à celle constatée chez les lapins par MARINE avec les cyanures organiques. P. B.

Etude de l'action antidotique de l'hyposulfite de soude et de la dihydroxyacétone dans l'intoxication cyanhydrique, et de la prétendue action antidotique du glucose. TURNER (B. B.) et HULPIER (H. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 445-469. — Bons effets antidotiques de l'hyposulfite de soude et de la dihydroxyacétone dans l'intoxication cyanhydrique, pas d'effet du glucose du moins chez les lapins. P. B.

Contribution à la pharmacologie des sulfocyanures anorganiques. JAHN (E. G.). *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 1933, **169**, p. 429-432. — Le sulfocyanure de Na détermine chez le lapin, le chien, le chat et le cobaye le même tableau toxique, perte de poids, diarrhée, vomissements, hyperexcitabilité réflexe, parésie spastique des extrémités, opisthotonos, convulsions et mort. Pas d'influence nette sur la température, la fréquence du pouls et de la respiration et la pression sanguine, mais diminution du taux de l'oxyhémoglobine du sang après administrations répétées de doses non mortelles. Le sulfocyanure de sodium, même aux doses non mortelles, détermine fréquemment une albuminurie persistante et des lésions histologiques rénales. Chez le lapin après administration buccale, fréquemment lésions de la muqueuse stomacale qui se rencontrent aussi après administration parentérale. L'action observée est due à l'anion SCN. P. B.

Sur la syncope cardiaque provoquée par l'adrénaline chez le chien qui est soumis à l'action de la pilocarpine. RAYMOND-HAMEL. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 566-568. — L'auteur montre qu'on ne peut, sans les exposer à une syncope cardiaque irrémédiable, injecter de l'adrénaline aux sujets dont le vague cardiaque est excité par la pilocarpine.

P. B.

Sur une nouvelle démonstration expérimentale de l'inversion par l'ergotamine, des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline. RAYMOND-HAMEL. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1472-1473. — Si, après avoir injecté dans une ramification de l'artère fémorale d'un chien, dont le sang a été rendu incoagulable par le polyanétholsulfonate de sodium, une dose suffisante de tartrate ou de méthane sulfonate d'ergotamine, on injecte, dans ce même vaisseau, une dose d'adrénaline qui initialement produisait une forte diminution de l'écoulement sanguin de la veine fémorale, on observe une augmentation marquée de cet écoulement, nouvelle preuve par une nouvelle technique de l'inversion par l'ergotamine des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline.

P. B.

De l'action hypertensive de l'adrénaline chez le chien hypotendu par décapsulation. HOUGARDEY (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1195-1197. — La décapsulation ne modifie pas sensiblement le pouvoir hypertenseur de l'adrénaline. Mais quand celle-ci est pratiquée dans des conditions défectueuses (hémorragie), l'effet hypertenseur des injections ultérieures d'adrénaline est nettement amoindri ; il est au contraire notablement renforcé par injection intraveineuse de sérum physiologique. On rentre alors dans le cas de l'hypotension par soustraction sanguine.

P. B.

Titration de l'hormone cortico-surrénale par la résistance à la morphine. LELOIR (L.-F.) et NOVELLI (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 798-799.

Influence de l'yohimbinisation sur les réponses de la vésicule biliaire à l'adrénaline et à l'éphédrine. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et DANY (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1476-1477. — L'adrénaline paralyse constamment la vésicule biliaire, l'éphédrine agit sur cet organe d'une façon moins régulière et moins intense. L'yohimbine paralyse également la vésicule. Mais après administration de doses suffisantes d'yohimbine, alors que l'hypertension adrénalinique ou éphédrinique est inversée ou décuplée, la réponse vésiculaire à ces alcaloïdes n'est nullement modifiée et reste ce qu'elle était avant l'yohimbinisation.

P. B.

Influence de la rachianesthésie sur la bradycardie adrénalinique. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 100-102. — Augmentation de l'intensité et de la durée de la bradycardie adrénalinique sous l'influence de la rachianesthésie (par la cocaïne, la delcaïne, la stovaïne ou la novocaïne), due d'une part à l'accroissement de l'hypertension et due également à la suppression du système nerveux sympathique cardiaque quand la rachianesthésie remonte assez haut, l'adrénaline, qui sensibilise le centre cardio-inhibiteur aux excitations réflexes d'origine sino-carotidienne, pouvant alors produire une bradycardie maximale.

P. B.

Vagotonine et efficacité de l'adrénaline. SANTENOISE (D.), FRANCE (C.), MERKLEY (L.) et VIDAGOVITCH (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**,

p. 1628-1632. — Apparition progressive, tardive et durable d'un état réfractaire à l'adrénaline après administration de vagotonine, effet qui paraît bien être spécifique de l'hormone et fort différent soit des effets de neutralisation (effets que l'on n'obtient jamais avec la vagotonine) de l'action de l'adrénaline par injection concomitante de diverses substances (choline, acétylcholine, histamine, angioxyl, padutine), soit des états réfractaires immédiats et passagers que l'on peut noter avec lesdites substances. Cet état de moindre sensibilité à l'adrénaline de l'organisme à la suite d'administration de vagotonine ne saurait donc être attribué à un simple antagonisme de la vagotonine et de l'adrénaline, mais plus probablement à des modifications humorales secondaires à l'administration de vagotonine rendant l'organisme moins sensible à l'adrénaline. P. B.

Action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline chez les animaux vagotomisés ou atropinisés. SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VERNIER et VIDACOVITCH (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 28-30. — Même chez les animaux vagotomisés, la réaction hypertensive consécutive à l'administration d'adrénaline est nettement diminuée dans son intensité et surtout dans sa durée, après injection de vagotonine effectuée un moment avant administration d'adrénaline. Ce n'est donc pas uniquement en augmentant la sensibilité et l'efficacité de la cardiomodération vagale que la vagotonine diminue la sensibilité de l'organisme à l'adrénaline. Toutefois c'est certainement par l'intermédiaire du parasympathique que se produisent, à la suite de l'administration de vagotonine, les modifications rendant le sujet moins sensible à l'adrénaline. En effet, l'administration préalable d'atropine à doses suffisantes pour paralyser complètement le parasympathique, empêche la vagotonine de diminuer l'efficacité de l'adrénaline. P. B.

Étude manométrique de la circulation cérébrale. Analyse de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline. UNGAR (G.) et ECK (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 459-460. — Étude de la circulation cérébrale par l'enregistrement de la pression artérielle dans le bout céphalique de la carotide interne. Les valeurs ainsi obtenues doivent être rapportées à celles de la pression artérielle générale. On obtient ainsi un coefficient vasomoteur caractéristique du régime circulatoire d'un territoire donné. Au niveau du cerveau, on peut ainsi constater que l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline ne se manifeste qu'après l'administration de substances sympathicolytiques, même en l'absence de l'inversion de l'action hypertensive de l'adrénaline. P. B.

Action de l'adrénaline sur les artères cérébrales chez les animaux à sinus carotidiens énnervés. UNGAR (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 460-461. — L'énervation des zones vasosensibles du sinus carotidien rend les artères cérébrales plus sensibles à l'adrénaline. L'effet de ce corps est cependant moins manifeste chez ces animaux que chez ceux qui ont reçu des substances sympathicolytiques. Celles-ci n'agissent donc pas seulement en paralysant les réflexes sinusaux, mais probablement aussi en modifiant l'excitabilité des terminaisons vasomotrices au niveau des artères cérébrales. P. B.

De l'action vasodilatatrice centrale de l'adrénaline. Tournade (A.) et MALMEJAC (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 163-166. — La patte « irriguée » privée de ses vasodilatateurs (par section soit de la moelle en L₄, soit des racines postérieures correspondant au membre de L₄ et S₂), n'en

manifeste pas moins l'action vasodilatatrice centrale de l'adrénaline. Cette vasodilatation procède donc assurément d'une réduction de l'activité tonique des vasoconstricteurs seuls épargnés. Il est assez probable que l'excitation des nerfs dilatateurs intervient aussi sans qu'on puisse encore l'affirmer.

P. B.

La paralysie périphérique du système vasomoteur par le benzol. La syncope adrénalino-benzolique. D'AUTREBANDE (L.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1933, 44, p. 394-413. — L'administration de benzol par les narines chez le chien détermine de l'hypertension, l'inhalation de vapeurs de benzol par la trachée provoque au contraire chez le chien chloralé de l'hypotension. Après inhalation de vapeurs de benzol par la trachée, les réflexes cardiaques et vasomoteurs provoqués par l'hypotension et l'hypertension au niveau du sinus carotidien sont abolis ou fortement atténués. Cette paralysie du système vasomoteur apparaît la plupart du temps moins de deux minutes après le début de l'intoxication benzolique, mais très peu de temps après la fin de l'inhalation des vapeurs de benzol, le système vasomoteur recouvre son intégrité fonctionnelle. Pendant l'intoxication benzolique, apparition d'une bradycardie qui se manifeste même pendant l'occlusion des deux carotides communes et qui est toujours renforcée par l'injection de substances comme l'adrénaline et l'hordénine. Après intoxication benzolique, l'adrénaline provoque fréquemment une syncope mortelle par fibrillation ventriculaire. Après inhalation de vapeurs de benzol, l'action hypertensive de la lobéline, de l'hordénine, de l'éphédrine et de la pituitrine est entravée. Chez les animaux n'ayant pas présenté de syncope adrénalino-benzolique, les inhalations de benzol empêchent ou atténuent fortement l'action hypertensive de l'adrénaline à la dose de 1/10 ou de 2/10 de milligramme. Les inhalations de courte durée de vapeurs de benzol paralysent donc le système vasomoteur principalement par action sur la périphérie et particulièrement sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux.

P. B.

Absorption des drogues par la voie respiratoire. Les drogues en solution vraie. L'adrénaline. SPOTO (P.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1933, 45, p. 32-53. — Les solutions liquides de drogues sont en général absorbées par la voie trachéale très rapidement, avec la même vitesse que par la voie veineuse, l'adrénaline fait exception à cette règle, qui nécessite par la voie trachéale une dose mortelle double de celle par la voie veineuse. Cette différence est due à la vasoconstriction locale et à l'oxydation rapide de l'adrénaline dans le poumon.

P. B.

Recherches pharmacologiques sur le tube digestif de la grenouille. II. Action combinée de la quinine avec l'atropine, l'ergotamine et l'adrénaline sur l'œsophage isolé. ZERTTI (R.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1933, 45, p. 131-141. — Tandis que l'atropine et l'ergotamine ne modifient pas l'effet contracturant de la quinine sur l'œsophage isolé de grenouille, antagonisme entre quinine et adrénaline. Le tube digestif de la grenouille réagit d'une façon qui lui est propre avec des effets expanseurs, aux drogues sympathico-vagotropes, positives et négatives : seules celles qui stimulent les terminaisons du système nerveux autonome (pilocarpine et adrénaline) et qui présentent des effets expanseurs constamment rapides et intenses agissent comme antagonistes de la quinine. Toutes les drogues sympathico-vagotropes étudiées agissent donc probablement ici sur le substratum musculaire de l'œsophage de la grenouille, avec des points

d'attaque divers : la pilocarpine et l'adrénaline en inhibant la structure contractile différenciée et l'atropine et l'ergotamine la structure contractile indifférenciée ; la quinine stimulerait l'une et l'autre structure et l'effet contracturant de la quinine serait supprimé seulement par les drogues du premier groupe et non par celles du second. P. B.

Réponses des tissus du tube digestif des batraciens aux drogues autonomes. Effet de la captivité. EPSTEIN (D.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 45, p. 251-254. — La captivité exerce un effet marqué sur les réponses de l'intestin isolé aux drogues autonomes chez *Rana*, mais pas d'effet appréciable chez *Xenopus*; cette différence est due en partie ou entièrement à la difficulté de maintenir *Rana* dans un état de bonne nutrition en captivité. L'intestin ne réagit plus aux drogues parasymphatiques avant de ne plus réagir aux drogues sympathiques, très semblable à ce point de vue à l'intestin de mammifère. P. B.

Quelques effets de substances adrénaliniques sur le métabolisme chez les lapins. SANYUN (M.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 45, p. 285-290. — Les substances étudiées par l'auteur présentent un pouvoir hyperglycémiant décroissant dans l'ordre suivant : artérénol ; m-synéphrine gauche ; m-hydroxy-phényl propanol-amine ; épinine ; m-synéphrine racémique. Action hyperglycémiant de l'artérénol atteignant environ le 1/5 de celle de l'adrénaline. Pas d'effet de l'artérénol sur le P inorganique du sang, alors que celui-ci est abaissé par l'adrénaline. L'artérénol et l'adrénaline tendent tous les deux à augmenter la vitesse de la désamination des acides aminés, sans influencer sensiblement l'azote uréique du moins pendant la période expérimentale. P. B.

Influence de l'artérénol et de l'adrénaline sur la distribution du glycogène chez les rats. SANYUN (M.) et WEBSTER (G. E.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 45, p. 291-303. — Les injections sous-cutanées d'artérénol déterminent une diminution considérable du taux du glycogène hépatique chez le rat avec effet négligeable sur le taux du glycogène musculaire. La récupération du glycogène hépatique après artérénol chez le rat ne se fait pas aussi rapidement qu'après adrénaline. La m-synéphrine gauche n'a pas d'effet sensible sur la distribution du glycogène chez le rat. P. B.

Recherches à propos de l'action de l'éphédrine et de l'adrénaline sur la diurèse par l'eau, par la solution chlorurée sodique et par l'urée. ZUNZ (E.), VESSELOVSKY (O.) et IAGNOV (S.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, 46, p. 315-346. — L'adrénaline et l'éphédrine diminuent ou empêchent la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau, de solution chlorurée sodique et d'urée. Elles accroissent le taux en urée et diminuent le taux en chlorures de l'urine chez le chien à jeun. Elles accentuent la chute du taux en chlorures urinaires observée au cours de la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau. Elles entravent la diminution du taux de l'urine en urée provoquée par la diurèse aqueuse et à un moindre degré par l'ingestion de solution chlorurée sodique. Le taux en urée peut même s'accroître sous l'influence de ces substances lors de la diurèse chlorurée sodique. L'éphédrine et l'adrénaline entravent également l'élimination des chlorures par l'urine après l'ingestion de solution chlorurée sodique. L'ingestion d'urée tend à augmenter le taux de l'urine en chlorures abaissé au cours de la diurèse aqueuse. Ce phénomène ne se manifeste que d'une façon très modérée après l'injection d'éphédrine ou d'adrénaline ; il peut même quelquefois

faire défaut dans ces circonstances. A doses appropriées, l'éphédrine et l'adrénaline rendent plus précoce l'augmentation du taux de l'urine en urée provoquée par l'ingestion de cette substance. L'éphédrine exagère, en outre, parfois ce phénomène. P. B.

Myocardite déterminée expérimentalement chez les lapins par des drogues. GRUBER (C. M.), OLCH (I. Y.) et BLADES (B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 306-318. — Production de myocardite chez les lapins par l'administration d'une drogue du groupe de la méthylxanthine suivie deux minutes après de l'administration d'adrénaline ou d'éphédrine ou de phosphate acide de tyramine. P. B.

Quelques réponses de l'utérus de chatte à l'adrénaline, à la quinine, à la morphine et à l'extrait pituitaire. DREYER (N. B.) et MOREASH (R. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 337-344. — La réponse motrice à l'adrénaline de l'utérus de chatte pleine manque quarante-huit heures après la mise bas. La quinine n'exerce que peu ou pas de stimulation sur l'utérus gravide et n'a pas d'action sur l'utérus involué. L'utérus de chatte est insensible à la morphine, mais est très sensible à la pituitrine vers la fin de la gestation et immédiatement après la mise bas. L'ergotamine ne stimule pas l'utérus gravide, mais supprime l'action stimulante de l'adrénaline. P. B.

Effet de l'instillation d'adrénaline sur l'iris des animaux normaux. SAWYER (M. M.) et SCHLOSSBERG (T.). *Amer. J. Physiol.*, 1933, **103**, p. 153-158. — L'adrénaline, instillée pendant un temps suffisamment long dans le sac conjonctival du chat ou du lapin normal, exerce un effet sur les muscles de l'iris, les doses très faibles déterminant chez le chat du myosis, les doses plus fortes de la mydriase précédée et suivie dans quelques cas d'une période de myosis. L'ablation antérieure de la membrane nictitante chez le chat augmente beaucoup l'effet de l'adrénaline instillée dans un œil par ailleurs normal. L'injection intraveineuse d'adrénaline chez un animal normal présentant de la contraction de la pupille d'un seul œil due à une instillation antérieure d'adrénaline détermine une mydriase plus frappante et plus persistante dans cet œil que dans l'œil normal. L'injection intraveineuse d'adrénaline chez un animal normal présentant une dilatation pupillaire d'un œil à la suite de l'instillation antérieure d'adrénaline dans cet œil, détermine au niveau de l'œil instillé une mydriase plus marquée qu'au niveau de l'autre œil. Dans ce cas, la mydriase de l'œil instillé persiste un temps beaucoup plus long après que la pupille normale est revenue à ses dimensions initiales. P. B.

Administration intraveineuse continue d'adrénaline et de glucose chez les chiens : nouvelles observations. SAMSON (C.). *Amer. J. Physiol.*, 1933, **103**, p. 255-264. — Etude des effets de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline et de glucose, en particulier étude de l'hyperglycémie et de la glycosurie ainsi provoquées. P. B.

Ergotamine et effet de l'adrénaline sur les lactates du sang. GOLDBLATT (M. W.). *J. of Physiol.*, 1933, **78**, p. 96-105. — Chez le chat anesthésié à l'amytal ou à l'uréthane, l'ergotamine supprime à la fois l'hyperglycémie et l'augmentation du taux des lactates du sang qui se produisent normalement après l'injection d'adrénaline. P. B.

Pharmacologie du sphincter du pylore. SCHREIBER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 359-369. — Le sphincter pylorique présente normalement une innervation tonique. Peu de temps après le début de la contraction de l'antré il se relâche jusqu'au début de la phase positive la plus proche, la systole de l'antré. L'excitation du sympathique par l'adrénaline supprime la péristaltique de l'antré et l'activité rythmique du sphincter, la vitesse du passage est la plupart du temps élevée. La pilocarpine accélère la contraction de l'antré et élève le rythme du sphincter, la vitesse de passage des aliments est diminuée. Action de l'atropine opposée à celle de la pilocarpine. Action inhibitrice sur les mouvements de l'antré et du pylore exercée par l'éphédrine et les fractions posthypophysaires actives sur la pression sanguine et sur l'utérus. La morphine augmente la contraction du sphincter pylorique et la péristaltique de l'antré. Action complètement antagoniste de la papavérine qui agit comme spasmodytique encore plus fortement que l'atropine et la posthypophyse. P. B.

Pharmacologie du sphincter iléocolique. SCHREIBER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 370-376. — L'activité du sphincter iléocolique est en rapport avec la péristaltique de l'iléon. L'excitation du sympathique par l'adrénaline détermine la contraction du sphincter, action analogue de l'atropine. La pilocarpine renforce le péristaltisme et ralentit l'évacuation de l'iléon par le sphincter iléocolique. L'éphédrine et la posthypophyse relâchent l'iléon et le sphincter et accélèrent l'évacuation iléale. La morphine ferme le sphincter iléocolique et augmente le péristaltisme iléal. La papavérine est antagoniste de la morphine et est un spasmodytique iléal plus actif que l'atropine. P. B.

Action de l'adrénaline sur la fonction du muscle du squelette chez l'animal surrénalectomisé. KUSCHINSKY (G.) et VIAUD (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 492-499. — On peut ramener l'activité par de petites quantités d'adrénaline (0 γ 4 à 4 γ) d'un muscle gastrocnémien de cobaye surrénalectomisé ne réagissant plus aux excitations électriques). P. B.

Modifications du chimisme et de la sécrétion biliaires sous l'influence de quelques sécrétions internes et des poisons végétatifs. LEITES (S.) et ISAGOLINSKAJA (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 592-608. — Les auteurs ont opéré sur des chiens porteurs de fistule biliaire chronique. L'adrénaline, la thyroxine, la parathyréocrine et l'atropine diminuent habituellement la sécrétion biliaire. L'insuline (doses relativement élevées) et l'histamine (dans le cours de la première heure après administration) augmentent habituellement la sécrétion biliaire. Les préparations hypophysaires, l'ergotamine et l'histamine (expériences de deux heures) n'ont pas d'effet constant sur la sécrétion biliaire (tantôt élévation, tantôt diminution, tantôt pas de modifications), un effet net se produit peut-être dans un temps plus court. L'adrénaline et les préparations hypophysaires augmentent ou ne modifient pas la concentration des acides biliaires, l'insuline ne la modifie pas, l'atropine et l'histamine la diminuent ou ne la modifient pas. La thyroxine, la parathyréocrine et l'ergotamine ne modifient pas non plus la concentration des acides biliaires. L'adrénaline, l'insuline, les préparations hypophysaires, la parathyréocrine, l'histamine, l'atropine et l'ergotamine ne déterminent pas de modifications sensibles de la concentration de la cholestérine biliaire; dans quelques cas seulement tendance à

une augmentation. La thyroxine élève la concentration de la cholestérine biliaire. Aucune des sécrétions internes et des poisons végétatifs étudiés par les auteurs n'a déterminé de modifications nettes du taux du Ca et du K de la bile. P. B.

Action des oxy-éphédrines sur les échanges gazeux et la circulation chez l'homme. LILJESTRAND (G.) et LINDE (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **45**, p. 318-344. — Étude de l'action de différentes oxy-éphédrines sur la consommation d'oxygène, la pression sanguine, la fréquence du pouls et le volume par minute du cœur chez l'homme, en injections sous-cutanées. Passage progressif, en général, du type d'action éphédrinique au type adrénalinique. Augmentation du débit cardiaque par minute due principalement à une mauvaise utilisation et en faible part à une élévation de la consommation d'oxygène. Parmi les mono-oxy-éphédrines, par ordre d'activité croissante, composés ortho, puis para et enfin méta. La pression sanguine moyenne n'est pas modifiée, l'amplitude augmente ainsi que la fréquence du pouls. L'oxy-nor-éphédrine, outre l'élévation de la consommation d'oxygène et du volume par minute cardiaque, détermine une augmentation nette de la pression moyenne et une diminution concomitante de la fréquence du pouls. La 3-4-di-oxy-éphédrine est quatre fois plus active, mais son action est bien plus courte que celle des composés mono; son activité est cependant loin derrière celle de l'adrénaline.

P. B.

Études sur la circulation coronaire. II. Effet de l'éphédrine sur la circulation coronaire. STOLAND (O. O.) et GINSBERG (A. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 345-351. — Étude de l'effet de l'éphédrine sur la circulation coronaire du chien intact. Augmentation marquée et soutenue de la circulation coronaire après injection d'une dose isolée de sulfate d'éphédrine, cette augmentation n'étant pas due à une élévation de la pression sanguine. Après injections répétées d'éphédrine. L'effet sur la circulation sanguine coronaire et sur la pression sanguine diminue. P. B.

Influence du sulfate d'éphédrine sur les réflexes des singes spinaux. JACOBSEN (C. F.) et KENNARD (A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 362-374. — L'injection d'éphédrine chez le singe après section de la moelle détermine une augmentation de l'excitabilité des réflexes spinaux. Dans le choc spinal aigu cette augmentation de l'excitabilité réflexe modifie le cours du retour des réflexes en augmentant l'amplitude et le nombre des réflexes et probablement en accélérant leur vitesse de retour. Dans les cas chroniques une augmentation de l'excitabilité réflexe se produit toujours à moins qu'elle ne soit empêchée par des altérations dégénératives. Cette augmentation de l'excitabilité réflexe paraît indépendante des modifications de la pression sanguine et semble due plutôt à une action spécifique sur le système nerveux central. P. B.

Sécrétion du lobe postérieur de l'hypophyse après administration de drogues. SIMON (A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 375-386. — Essai de détermination de la teneur en vasopressine du liquide céphalorachidien avant et après administration d'insuline chez le chien non anesthésié, en prenant comme test l'iléon sensibilisé de cobaye. Résultats négatifs. L'insuline, l'urée et le novasurol n'augmentent pas l'effet ocytocique du liquide céphalorachidien du chien. P. B.

Études sur la destinée de l'éphédrine chez le chien. THORP (E. G.), ESSEX (H. E.) et MANN (F. C.). *Amer. J. Physiol.*, 1933, **105**, p. 389-392. — Après perfusion à travers les préparations cardio-pulmonaires, cœur-poumon-pattes et cœur-poumon-foie, pendant deux heures et demie à trois heures, le principe hypertenseur de l'éphédrine n'est pas détruit ni inactivé par un tel traitement. Contrairement à ce qui se produit dans le cas de la strychnine et de la nicotine, l'éphédrine n'est pas sensiblement altérée par le passage à travers le foie. Le sulfate d'éphédrine n'est pas rapidement excrété par le foie ni par les poumons. Tous les tissus perfusés par les auteurs ne diminuent pas l'effet hypertenseur de l'éphédrine.

P. B.

Sur la (2)-amino-(1)-oxyhydrindén, une substance éphédrinique. AUGSTEIN (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **169**, p. 114-118. — Ce corps se comporte sur le cœur de grenouille, les vaisseaux, les muscles intestinaux et bronchiques des animaux à sang chaud, qualitativement et quantitativement comme l'éphédrine. Même toxicité pour le cobaye et le rat, toxicité un peu plus faible pour la souris. Ce corps est promptement résorbé par l'intestin.

P. B.

Influence de la théocine sur les actions de l'éphédrine et de l'hypophysine. KOHN (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **170**, p. 432-442. — L'action hypertensive de l'éphédrine et de l'hypophysine est moins diminuée que celle de l'adrénaline et du sympathol par la théocine.

P. B.

Action de la tyramine sur l'adrénalino-sécrétion. TOURNADE (A.) et RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1473-1476. — La tyramine diminue incontestablement l'adrénalino-sécrétion à dose faible, et, à doses fortes, elle paraît l'augmenter. Cette dualité d'action s'explique facilement si l'on admet que la tyramine possède une double action : adrénalinique et nicotinique.

P. B.

Actions comparées des composés sympathomimétiques : dérivés phényliques et phényliques substitués. Composés à chaîne non phénylique et amines aliphatiques. TAINTER (M. L.). *Arch. int. Pharm. et Thé.*, 1933, **46**, p. 192-232. — Étude de deux dérivés pyrocatéchiniques, de la phényléthylamine, de cinq modifications de la molécule de la phénylpropylamine, de la phénylpropanolamine, et de dérivés avec plus longue chaîne latérale, de dérivés guanidiniques de la phényléthylamine, du dérivé acétylé de la phényléthanolamine, d'un groupe comprenant diverses combinaisons de substitutions, méthoxy, méthyl, chloro, amino et hydroxy dans la chaîne phénylique, d'un groupe de composés à chaîne non phénylique et d'une série de onze amines aliphatiques.

P. B.

Actions physiologiques comparées des dl- β -phénylisopropylamines. ALLES (G. A.) et PRINZMETAL (M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 161-174. — La β -phényléthylamine et la β -phénylisopropylamine, en injections intraveineuses chez les chiens et les chats « pithed », dilatent les bronches qui présentent un tonus naturel ou provoqué. Des doses plus fortes de ces corps que celles d'adrénaline sont nécessaires pour obtenir un effet dilateur appréciable, mais une évaluation nette est difficile. L'effet bronchodilatateur de la β -phénylisopropylamine est plus prolongé que celui de

la β -phényléthylamine, mais d'intensité comparable. Même action de la β -4 hydroxyphényléthylamine et de la β -4-hydroxyphénylisopropylamine ainsi que de la β -3,4-dihydroxyphényléthylamine et de la β -3,4-dihydroxyphénylisopropylamine. P. B.

Sur quelques effets physiologiques de la mitraphylline.
RAYMOND-HAMEY. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 692-694. — Action hypotensive de cet alcaloïde, sans effets sympathicolitiques. P. B.

Action pharmacodynamique d'un extrait de « *Trichocereus candicans* » (Br. et Rose). LUDWIG (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 809-811. — L'extrait de la Cactacée, *Tr. candicans*, produit une excitation intense, mais transitoire, du centre respiratoire et du centre cardiomodérateur. Il produit chez le crapaud un syndrome semblable à l'intoxication par la nicotine : hyperexcitabilité et spasticité, suivies de curarisation. Il interrompt la conduction nerveuse des fibres préganglionnaires aux fibres postganglionnaires (ganglion cervical supérieur du chien et nerf vague du crapaud). Il produit une hypertension notable, mais, à dose égale, moindre que celle produite par la nicotine. Il a la même activité que le *p*-oxyphényltriméthylammonium isolé du même cactus par RETI. P. B.

Sur les alcaloïdes de la Cactacée « *Trichocereus candicans* » (Br. et Rose). RETI (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 811-814. — Le suc de cette plante renferme une proportion assez élevée d'alcaloïdes qui peut être évaluée à 0 gr. 5 d'anhaline, 0 gr. 5 de *p*-oxyphényléthyltriméthylammonium et de très petites quantités d'une ou plusieurs bases huileuses, par kilogramme de substance fraîche. P. B.

Pharmacologie de la fleur de lotus caspien. LERMAN (I. A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1933, **46**, p. 347-361. — Les extraits alcooliques de cette plante dépriment la musculature lisse de l'intestin isolé et de l'utérus gravide de chatte et arrêtent les contractions rythmiques spontanées de ces organes. Dilatation de la pupille de l'œil isolé de grenouille. Sur le cœur isolé de grenouille l'extrait de *nelumbo* détermine une action stimulante, caractérisée par un renforcement de la systole. Abaissement de la pression artérielle du chat. Excitation du système nerveux central de la grenouille, toxicité faible. P. B.

ERRATA

P. 451, ligne 6 de bas en haut, au lieu de « par percolation », lire par « *diacolution* ».
P. 458, dans le tableau, au lieu de pH 7,01, lire 2,01.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

SOMMAIRE

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|--|--------|
| Mémoires originaux : | | Revue de chimie-physique : | |
| EM. PERROT. Les espèces chaulmoogriques et, en particulier, le Krabao indochinois pour le traitement de la lèpre | 644 | RAYMOND CHARONNAT. La chimie des noyaux atomiques. La radioactivité artificielle (<i>suite et fin</i>) . . . | 667 |
| A. GORIS, A. et C. CHALNETA. La coca et les décrets de 1930 et 1931 (<i>suite et fin</i>) | 645 | Notice biographique : | |
| ANDRÉ LANCIEU et MARCEL PIVOTEAU. Contribution à l'étude des solutions colloïdales. | 660 | F. PANCIER. Le professeur PAUL-LOUIS-JEAN-MARIE-RENÉ MOYNIER DE VILLEPOIX (1851-1934) | 679 |
| | | Tables générales du tome | |
| | | XLI. | 685 |

MÉMOIRES ORIGINAUX ⁽¹⁾Les espèces chaulmoogriques et, en particulier,
le Krabao indochinois pour le traitement de la lèpre ^(*).

Depuis la publication de ma notice ⁽²⁾ sur les origines des huiles dites « de Chaulmoogra », qui a fini par attirer l'attention de nos administrations de l'Inde et de l'Indochine et aussi par susciter des initiatives dans diverses autres possessions françaises, la question est entrée dans le domaine de la réalisation.

Aux Établissements français de l'Inde, à Pondichéry, grâce spécialement à l'activité de plusieurs de nos anciens élèves, une petite industrie s'est créée. La Pharmacie du Gouvernement traite, par an, quelques tonnes de graines d'*Hydnocarpus Wightiana* Blume dont les caractères ont été étudiés et vérifiés dans mon laboratoire de la Faculté de Pharmacie. L'huile de cette espèce est d'ailleurs déjà officinale en Angleterre, où elle est inscrite à la Pharmacopée, ainsi que ses éthers éthyliques ^(*).

Les graines d'*Hydnocarpus Wightiana* proviennent de l'Inde anglaise, où elles sont plus faciles à se procurer sans mélange que celles des autres

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. Communication à l'Académie de Médecine, le 20 novembre 1934.

3. EM. PERROT. Le *Chaulmoogra* et autres graines utilisables contre la Lèpre (Notice n° 24 de l'Office national des Matières premières). Paris, 1926, 1 fasc. in-8°, 59 pages avec 9 planches.

4. Oleum Hydnocarpi. *British Pharmacopoeia*, London, 1932, p. 306 et 307.

Hydnocarpées, telles l'ancien *Taraktogenos Kurzii* King des forêts inextricables du Nord.

C'est surtout à la Mission américaine dirigée par Rock en 1921 que l'on doit les connaissances actuelles sur les régions où croissent ces arbres et j'en donne un résumé suffisant dans la notice précitée pour qu'il soit inutile de revenir sur ce point.

Le Siam, le Cambodge et sans doute la région occidentale de la Cochinchine, renferment des peuplements plus ou moins importants de l'*Hydnocarpus anthelminthica* Pierre ou *Krabao*, que j'avais signalé comme pouvant fournir au marché français la drogue indispensable à la lutte contre la lèpre en France et dans les Colonies, sans qu'on ait recours aux huiles d'origine anglo-indienne.

À la même époque, j'ai pu faire recueillir quelques centaines de kilogrammes d'une espèce de la même famille des Flacourtiacées, l'*Oncoba echinata* Oliver, de la zone forestière africaine du golfe de Guinée; la richesse élevée en acide chaulmoogrique de son huile la classe un peu à part, car, dans les *Hydnocarpus* asiatiques, l'huile renferme un mélange en proportion variable des deux acides chaulmoogrique et hydnocarpique.

L'étude de l'huile retirée du *Gorli*, nom indigène de l'*Oncoba echinata* dans la Haute-Guinée et le Sierra Leone, a été confiée à l'un de mes élèves, M. JOUATTE⁽¹⁾, et fut dirigée par M. EM. ANDRÉ, pharmacien des Hôpitaux, dont la compétence en matière d'analyse des corps gras est indiscutée.

La question du *Chaulmoogra*, amorcée en 1900 sous la direction de G. PLANCHON par le travail que DESPREZ⁽²⁾ présenta comme Thèse de Doctorat d'Université à la Faculté de Pharmacie de Paris, n'a donc cessé de préoccuper notre laboratoire. Il convient donc, maintenant que les documents accumulés sont suffisants, de les concrétiser en définition qui puisse être admise par la Commission du Codex.

Or, on ne peut trouver dans le commerce d'autres huiles chaulmoogriques d'origine botanique certaine et sans mélange que celles fournies par les *Hydnocarpus anthelminthica* Pierre, *H. Wightiana* Blume et *Oncoba echinata* Oliver; l'huile de chaulmoogra de l'Inde est, en général, un mélange d'huiles provenant de graines de Flacourtiacées voisines telles que *Taraktogenos Kurzii* King, *Hydnocarpus alpina* Wight, *H. Wightiana* Blume, etc.

Les *Caloncoba*⁽³⁾ du Cameroun et de l'Afrique équatoriale donnent des

1. D. JOUATTE. L'huile de gorli (*Oncoba echinata* Oliver) succédané de l'huile de chaulmoogra. Th. Doct. Univ. (Pharmacie), Paris, 1927.

2. G. DESPREZ. Etude sur le chaulmoogra. Thèse Doct. Univ. (Pharmacie), Paris, 1900.

3. EM. PERROT et M.-TH. FRANÇOIS. Les espèces chaulmoogriques africaines. Bull. Sc. pharmacol., 1929, 36, p. 551-554.

R. MATHIVAT. Le chaulmoogra du Cameroun. Thèse Doct. Univ. (Pharmacie), Paris, 1929.

huiles ayant des caractères physiques et chimiques semblables et contiennent des glycérides analogues à ceux des espèces asiatiques; on ne peut préjuger de la place qu'ils pourront acquérir sur le marché européen, mais ils sont susceptibles de fournir sur place un médicament non dénué de valeur.

Il a donc été proposé à la Commission du Codex d'admettre comme officinales les huiles de Flacourtiacées répondant à certaines caractéristiques physico-chimiques et en particulier celles des *Hydnocarpus anthelminthica* et *H. Wightiana*, fabriquées aujourd'hui couramment en Indochine et à Pondichéry.

L'espèce cambodgienne dite « Krabao » s'appelle *Chum Bao Lon* en annamite et *Dai Phong Tu* en chinois. Elle a été décrite par AUG. CHEVALIER et ses graines sont depuis longtemps utilisées dans la Pharmacopée indochinoise.

Les Américains, aux Philippines surtout, ont étudié longuement le traitement de la lèpre, non seulement avec l'huile, mais aussi avec les éthers des acides gras, car on semble encore penser que l'activité de la drogue résiderait entièrement dans ses lipides.

La Société des Nations s'est préoccupée de la question et, dans le premier *Rapport de la Commission de la lèpre*, après avoir noté la diversité régnant dans le traitement de cette terrible affection, s'exprime ainsi :

« Les médicaments les plus employés sont les huiles du groupe du chaulmoogra et leurs dérivés. Parmi les diverses préparations, on emploie communément l'huile purifiée, les éthers éthyliques et les sels de sodium. Le médicament, quel qu'il soit, doit être pur et préparé par des méthodes éprouvées, autrement on ne peut s'attendre à des résultats comparables. »

Les controverses sont encore aujourd'hui nombreuses et certains préfèrent l'ensemble des corps gras, l'analyse chimique ayant démontré qu'à côté des acides définis, chaulmoogrique et hydnocarpique, il existe encore une certaine quantité d'autres lipides, à qui l'on ne saurait dénier toute action et peut-être aussi des substances différentes, en quantité très réduite, dans le produit naturel.

On a aussi préconisé le savon et, à cet égard, je citerai les travaux de l'Institut Pasteur d'Indochine, qui nous ont été présentés avec détails dans les *Archives* de cet établissement (1).

L'utilisation des éthers éthyliques ayant fait l'objet de nombreuses communications, il suffit de la rappeler. L'obtention d'une huile neutre

1. J. GUILLERM, A. BANOS et NGUYEN-VAN-LIEN. Utilisation du Krabao indochinois pour le traitement de la lèpre. *Arch. Inst. Pasteur d'Indochine*, Saigon, 1933, n° 18, p. 171-185. — L. SOUCHARD et RAMJEAN. Traitement de la lèpre par les savons de Krabao. *Ibid.*, p. 187-265. — L. SOUCHARD. Dix-huit mois de fonctionnement d'un dispensaire antiléproux à l'Institut Pasteur de Saigon. *Ibid.*, p. 267-277.

se fait par des procédés très voisins, et l'Institut PASTEUR de Saïgon (1) cite le procédé ROUBAUD dont il est donné description. Les savants de l'Institut PASTEUR de Saïgon préconisent de mettre à macérer, pendant quelques heures, les amandes broyées avec de l'alcool à 95°, et d'exprimer ensuite à la presse hydraulique. Ce procédé donne une huile pure, neutre, de très belle apparence et directement utilisable pour les usages pharmaceutiques.

Après avoir chassé l'alcool, le résidu se trouve constitué par les acides gras libres et les lipoides, et peut être utilisé pour fabriquer savons et éthers.

Il est également facile, après saponification à froid du résidu, de séparer les stérols. En s'aidant de l'acétone, on peut aussi obtenir les lipoides phosphorés.

En résumé, ce procédé simple, mais un peu coûteux si l'on n'a pas à sa disposition un alcool exempt de droits, permet d'obtenir :

- a) L'huile neutre de Krabao;
- b) Le savon (hydnocarpate et chaulmoograte de sodium);
- c) Les stérols;
- d) Les lipoides phosphorés.

Tous ces produits sont à essayer comparativement, dans des conditions cliniques identiques.

L'Institut Pasteur de Saïgon préfère un savon préparé à partir de la coque et l'amande broyées ensemble, qui renferme tous les lipides saponifiés de la graine et tout l'insaponifiable.

Ce savon, desséché et pulvérisé, se prête à la fabrication de comprimés et ceux-ci, surtout s'ils sont dragéifiés ou kératinisés, sont bien acceptés par les malades.

En mélange à 10 ou 30 % avec la vaseline et la lanoline comme excipient, on obtient une pommade pour l'usage externe.

Le savon présente le réel avantage de pouvoir être utilisé facilement par la voie buccale, mais il existe des intolérances variées et les troubles par insuffisance hépatique sont nombreux.

Il est cependant à retenir socialement, même s'il ne donnait pas de meilleur résultat que l'emploi hypodermique ou intramusculaire des éthers éthyliques des acides chaulmoogrique et hydnocarpique.

Les études à faire sont fort longues et ne peuvent être poursuivies que là où la lèpre sévit avec intensité; en tous cas, il semble acquis qu'une amélioration sensible est presque toujours constatée quand le traitement est appliqué dès le début de la maladie.

EM. PERROT.

1. Loc. cit., p. 177-178.

La coca et les décrets de 1930 et 1931.

[Suite et fin (*).]

1. — TENEUR EN ALCALOÏDES DES FEUILLES DE COCA

La teneur en alcaloïdes des feuilles de coca est bien connue.

La *Coca du Pérou* contient de 0,40 à 0,60 % d'alcaloïdes : moyenne 0,50 %.

La *Coca de Bolivie* est plus riche : de 0,60 à 0,90 % : moyenne 0,75 %.

La *Coca de Java*, plus riche encore, donne : 1,75 à 2,40 % suivant l'âge des feuilles : moyenne 2 %, les feuilles jeunes étant plus riches que les feuilles âgées.

Quelques Pharmacopées exigent un titre alcaloïdique pour la feuille officinale.

Les Pharmacopées mexicaine et argentine demandent 0,50 % d'alcaloïdes totaux, et, par conséquent, toutes les feuilles de l'Amérique du Sud pourront être employées.

La Pharmacopée suisse demande 0,70 %, la Pharmacopée belge 0,75 % et la Pharmacopée espagnole 0,80 %; la variété commerciale connue sous le nom de « Coca du Pérou » pourra donc très rarement répondre à cette exigence.

Les méthodes employées pour le dosage ne titrent que les alcaloïdes solubles dans l'éther et non les alcaloïdes totaux.

La Pharmacopée française doit fixer une teneur en alcaloïdes des feuilles, afin d'établir le titre des préparations pharmaceutiques, et de déterminer celles qui seront susceptibles d'être exonérées des formalités d'inscription exigées par la Convention de juillet 1931.

MÉTHODES DE DOSAGE. — Les méthodes de dosage inscrites aux Pharmacopées sont au nombre de trois. Procédés : *belge, mexicain, suisse* (*) ou *espagnol*, ces deux derniers étant très voisins et ne différant l'un de l'autre que par des modifications de détail.

Une étude critique de ces méthodes de dosage a été faite par A. GORIS⁽¹⁾ et A. CHALMETA qui ont adopté le procédé de la Pharmacopée espagnole qui avait été indiqué en 1905 par DE JONG.

1. Voir *Bull. Sc. pharm.*, novembre 1934, 41, p. 577.

2. La Pharmacopée suisse (éd., 1933) donne une nouvelle méthode de dosage des feuilles de coca. L'extraction des alcaloïdes se fait de la même façon, mais le dosage des alcaloïdes se fait non plus en poids, mais volumétriquement avec une solution d'HCl N/10 en présence de rouge de méthyle. Le coefficient adopté est de 0 gr. 0303 d'alcaloïde pour 1 cm. de HCl N/10. On ne tient donc pas compte de la présence d'alcaloïdes différents de la cocaïne.

3. A. GORIS et A. CHALMETA. Étude critique des méthodes de dosage des alcaloïdes dans les feuilles de coca. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, 39, p. 69-75.

25 gr. de poudre de coca (tamis 37 à 40) sont placés dans un flacon avec 40 cm³ de solution ammoniacale concentrée, 200 gr. d'éther et 60 gr. d'eau; on porte le flacon dans un appareil frigorifique et on laisse en contact une demi-heure en agitant fréquemment. Après un repos suffisant et après la dernière agitation on prélève en filtrant rapidement un peu plus de 100 gr. d'éther. Cette filtration se fait directement dans l'appareil frigorifique en couvrant l'entonnoir pour éviter l'évaporation de l'éther (*). On place le vase sur la balance et avec une pipette on enlève l'excès de solvant.

On épuise la solution étherée avec 30 cm³ d'HCl à 0,50 %, puis, à trois reprises, par 20 cm³ du même acide.

Les solutions acides filtrées sont réunies dans une ampoule à décantation, alcalinisées par NH³, et épuisées par 50 cm³, puis plusieurs fois par 20 cm³ d'éther.

Les solutions étherées après filtration sur coton dégraissé sont réunies dans une fiole d'ERLENMEYER tarée; on distille l'éther au bain-marie et, ce dernier évaporé, on ajoute à deux reprises 3 cm³ d'éther que l'on évapore après chaque addition.

La dessiccation doit se faire non pas à 100° mais dans un exsiccateur à acide sulfurique, sans vide. L'opération est longue, mais on évite ainsi les inconvénients constatés par la dessiccation à la chaleur, qui ne permet pas d'obtenir un poids constant, ainsi que le montre le tableau suivant :

| | POIDS d'alcaloïdes |
|---|-----------------------|
| Après évaporation à la température ordinaire et 24 heures dans l'exsiccateur | 0,0721 |

Si l'on continue la dessiccation au bain-marie à 100° on trouve le poids suivant :

| | POIDS d'alcaloïdes |
|--|-----------------------|
| Après 10 minutes au bain-marie | 0,0716 |
| — 30 — — — | 0,0711 |
| — 50 — — — | 0,0704 |
| Après 10 minutes à l'étuve à 100°. | 0,0696 |
| — 30 — — — | 0,0676 |
| — 60 — — — | 0,0664 |
| — 150 — — — | 0,0644 |

1. N. B. — Dans la technique employée on pourrait critiquer l'emploi d'une grande quantité d'eau et de solution ammoniacale, mais cette quantité est calculée pour que les coefficients de solubilité de l'eau dans l'éther et de l'éther dans l'eau s'équilibrent.

70 grammes d'eau dissolvent 5 gr. 8 d'éther.

200 grammes d'éther dissolvent 6 gr. » d'eau.

De sorte que l'erreur que l'on pourrait faire sur le prélèvement de la partie aliquote est relativement faible.

L'examen de la technique du dosage montre que, dans les conditions suivies pour l'extraction des alcaloïdes, on ne dose *que les bases cocaïniques* : cocaïne, cinnamylecocaïne, truxilline, tropacocaïne, qui sont solubles dans l'éther. Les *dérivés ecgoniniques* benzoyl-ecgonine, cinnamyl-ecgonine, ecgonine, etc.; assez solubles dans l'eau, sont insolubles dans l'éther, propriété qui s'affirme encore davantage après leur transformation en sels ammoniacaux de la fonction COOH au cours du titrage.

Quant aux *hygrines, volatiles*, elles sont entraînées lors de l'évaporation de l'éther et de la dessiccation sur l'acide sulfurique.

a) *Titre en alcaloïde*. — Cette méthode de dosage appliquée à des feuilles de coca commerciales qui serviront à la préparation des teintures et extraits nous a donné les chiffres suivants (moyenne de trois dosages pour chaque échantillon) : Coca de Bolivie 0,767 %; Coca du Pérou 0,472 %; Coca de Java 1,788 %.

b) *Nature des alcaloïdes*. — On peut établir une différence essentielle entre les alcaloïdes obtenus au cours des dosages précédents par le simple examen des produits d'extraction.

Les alcaloïdes extraits de la Coca de Bolivie donnent au moment de l'évaporation de l'éther une *pellicule cristalline* sur les parois, tandis qu'il reste une couche liquide dans le fond du récipient. Au bout de vingt-quatre heures, des centres de cristallisation apparaissent, qui s'étendent peu à peu jusqu'à ce que toute la masse ne forme plus qu'une *réunion d'étoiles cristallines*.

Les alcaloïdes extraits des feuilles de Truxillo et de Java ne *cristallisent jamais* et restent indéfiniment sous la forme d'une couche liquide extrêmement visqueuse, avec quelques rares cristaux, pour la Coca du Pérou.

Ce fait est constant et l'on pourrait, à coup sûr, diagnostiquer de cette façon la Coca de Bolivie; il est dû à la richesse élevée en cocaïne (80 %) des alcaloïdes totaux de cette variété commerciale, tandis que les deux autres variétés renferment une *plus forte proportion d'alcaloïdes secondaires*, jusqu'à 80 % pour la Coca de Java, c'est-à-dire l'inverse de la variété précédente.

Si d'ailleurs, comme l'ont fait M. et M^{me} CHALMETA (*), on compare l'action toxique des produits ainsi isolés, on trouve que la toxicité de ces alcaloïdes, sur le cobaye, comparée à celle de la cocaïne pure, est la suivante :

| | DOSE MORTELLE par kilogramme d'animal |
|---|---|
| Cocaïne. | 0,05 |
| Alcaloïdes de la Coca de Bolivie. | 0,06 |
| — — — de Truxillo | 0,08 |
| — — — de Java | > 0,20 |

1. A. et C. CHALMETA. Les feuilles de coca dans les Pharmacopées. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, 40, p. 193-208.

Les mêmes auteurs ont également recherché l'action anesthésique sur la cornée du lapin, d'après la méthode de RÉGNIER.

On verse dans l'œil d'un lapin une goutte d'une solution anesthésique titrée, et après quelques instants on excite la cornée avec un crin. L'œil normal de lapin se ferme à la première excitation, mais après anesthésie il faut pratiquer un nombre plus ou moins grand d'excitations pour obtenir la fermeture de la paupière. La somme des excitations indique le *degré anesthésique*. Cette anesthésie est plus ou moins intense, dure plus ou moins longtemps, de sorte que l'on peut mesurer par le nombre des excitations la valeur anesthésique des produits isolés. RÉGNIER considère que l'anesthésie est complète si l'œil de l'animal ne réagit pas à 100 excitations.

En appliquant cette méthode aux alcaloïdes extraits de la feuille de coca, M. et M^{me} CHALMETA ont constaté les faits suivants :

Les alcaloïdes sont dissous dans une solution diluée d'HCl et les solutions sont amenées à un même pH de 6,6, qui est celui qui convient le mieux pour ces expériences d'anesthésie. On pratique une première excitation sur l'œil, puis quatre minutes après la première on fait une seconde excitation, pour s'assurer que le réflexe est toujours normal. On ajoute alors la solution anesthésique et de 2' en 2' on détermine le nombre d'excitations nécessaires pour amener la fermeture des paupières.

Le tableau suivant donne la mesure du pouvoir anesthésique des alcaloïdes extraits des différentes feuilles de coca.

| TEMPS EN MINUTES | NOMBRE D'EXCITATIONS | | |
|------------------|----------------------|---------------|--------------|
| | Coca de Bolivie | Coca du Pérou | Coca de Java |
| 0'. | 1 | 1 | 1 |
| 4'. | 1 | 1 | 1 |
| 8'. | 100 | 62 | 74 |
| 10'. | 100 | 100 | 100 |
| 12'5. | 100 | 100 | 22 |
| 15'. | 100 | 26 | 25 |
| 20'. | 73 | 6 | 7 |
| 25'. | 10 | 1 | 1 |

On pourrait traduire ces résultats par des courbes et l'on constaterait que le pouvoir anesthésique des alcaloïdes isolés des feuilles va en décroissant de la Coca de Bolivie à la Coca de Truxillo et de Java.

Ainsi donc le dosage chimique ne détermine qu'un mélange hétérogène d'alcaloïdes solubles dans l'éther, et ne peut nous donner une valeur exacte ni de la toxicité, ni du pouvoir anesthésique.

Serait-il désirable de rechercher un dosage plus compliqué qui indiquerait exactement la quantité de cocaïne ou la somme des alcaloïdes anesthésiques, cocaïne + tropacocaïne? Ces procédés seraient longs et demanderaient une grande quantité de drogue, deux conditions qui ne

sont guère compatibles avec la pratique pharmaceutique. Il convient plutôt de chercher des simplifications dans les procédés du dosage, que de les compliquer outre mesure, si l'on veut les voir appliquer.

Il semble plus rationnel d'exiger, comme matière première, une seule variété de coca dont la proportion des alcaloïdes solubles dans l'éther s'est affirmée remarquablement constante, et dont le mélange contient la plus forte proportion de cocaïne.

Si le but des Pharmacopées est d'assurer la constance des caractères de l'activité des médicaments, il est indispensable que les drogues proviennent d'une seule espèce ou variété.

Notre époque a trop de tendances, pour les préparations galéniques, à ne plus se préoccuper de l'origine des matières premières, mais seulement de l'analyse chimique, en exigeant un minimum de richesse en ce que l'on appelle leurs « principes actifs ».

Pour les préparations de coca, la Coca de Bolivie semble être préférable aux autres. Elle est d'ailleurs la seule actuellement sur le marché. On exigerait un titre de 0,70 % en alcaloïdes solubles dans l'éther, dosés par la méthode de DE JONG (technique de la Pharmacopée espagnole).

La Coca du Pérou arriverait rarement à atteindre le chiffre demandé en alcaloïdes.

La Coca de Java serait à rejeter pour les préparations pharmaceutiques. La composition de ces feuilles est trop différente des précédentes. Dans le cas d'une admission peu souhaitable, si l'on voulait établir un parallèle basé sur le titre alcaloïdique, il n'y aurait aucune analogie entre les préparations faites avec les Cocas de l'Amérique du Sud et celle de Java. Enfin la teneur élevée en alcaloïdes de ces dernières feuilles aurait pour conséquence l'inscription de la teinture de coca au tableau B, ainsi que nous allons le voir maintenant.

II. — PRÉPARATIONS DE COCA

Les préparations pharmaceutiques à base de coca sont relativement peu nombreuses et se limitent surtout à la *Teinture de coca* et à l'*Extrait fluide*. Dans le tableau suivant on trouvera la liste des préparations de coca inscrites dans les différentes Pharmacopées.

La *Poudre de Coca* existe dans les Pharmacopées belge, française, à l'état de poudre très fine (tamis nos 40 et 45).

Le *Vin de Coca* est inscrit aux Pharmacopées argentine, française et roumaine.

Le vin du « Codex » se prépare par macération de 60 gr. de feuilles dans 1.000 gr. de vin de Malaga.

Les deux autres Pharmacopées le font préparer avec l'extrait fluide : *Pharmacopée Argentine* — Extrait fluide 60 gr., vin blanc 940 gr. ;

| | FEUILLES DE COCA | POUDRE | TEINTURE | EXTRAIT FLUIDE | VIN | PRÉPARATION |
|------------------|--|------------|---|---|---|-------------------------------------|
| Argentine . . . | E. Coca et variétés bolivianum et nova granatense. Titre : 0,50 %. | 0 | 1/5 alcool à 70°. | Avec alcool à 50°. | Extrait fluide : 60 gr. Vin blanc : 940 gr. | |
| Belgique . . . | E. Coca et variété bolivianum. Titre : 0,75 %. | Tamisé 40. | 1/5 alcool à 60°. | Avec alcool à 60°. | 0 | |
| Espagne . . . | E. Coca bolivianum et nova granatense et espèces cultivées à Ceylan et à Java. Titre : 0,80 %. | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| France . . . | E. Coca et variétés bolivianum et nova granatense. | Tamisé 43. | 1/5 alcool à 60°. | Avec alcool à 50°. | Feuilles de Coca : 60 gr. Vin de Malaga : 1.000 gr. | |
| Italie . . . | E. Coca et variétés bolivianum et nova granatense. | 0 | 1/5 alcool à 70°. | 0 | 0 | |
| Mexique . . . | E. Coca de Bolivie et du Pérou. Titre : 0,50 %. | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Roumanie . . . | E. Coca et variétés bolivianum et nova granatense. | 0 | 1/5 alcool à 70°. | Avec alcool à 50°. | Extrait fluide : 50 gr. Vin doux : 934 gr. | |
| Suisse . . . | E. Coca. Titre : 0,70 %. | " | Préparation particulière à partir d'un extrait sec : 0,09 à 0,11 %. | Préparation particulière à partir d'un extrait sec : 0,95 à 1,05 %. | 0 | |
| Allemagne . . . | " | " | " | " | " | Supprimé, 4 ^e éd., 1900. |
| Autriche . . . | " | " | " | " | " | Supprimé, 8 ^e éd., 1906. |
| Etats-Unis . . . | " | " | " | " | " | Supprimé, 9 ^e éd., 1916. |
| Grande-Bretagne. | " | " | " | " | " | Supprimé, 5 ^e éd., 1914. |
| Japon . . . | " | " | " | " | " | Supprimé, 4 ^e éd., 1922. |
| Danemark . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Finlande . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Hollande . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Hongrie . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Norvège . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Russie . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Suède . . . | " | 0 | 0 | 0 | 0 | |

Pharmacopée Roumaine — Extrait fluide 50 gr., vin doux méditerranéen 954 et clarification avec 5 cm³ d'une solution de gélatine à 10 %.

La *teinture de Coca* se fait au 1/5 avec de l'alcool à 60° ou 70°.

L'*extrait fluide de Coca* se prépare avec de l'alcool à 50°, 60°, 70°, suivant les Pharmacopées.

Le titrage de ces préparations n'est exigé que par la Pharmacopée suisse édition de 1933. La teinture doit titrer de 0,09 à 0,11 %, et l'extrait fluide de 0,95 à 1,05 %. Mais ces préparations sont faites à partir d'un extrait sec.

Les renseignements sur la teneur en alcaloïdes des teintures et extraits fluides de coca étant restreints, nous avons dû, avec la collaboration de M. CHALMETA (4), étudier ces préparations afin de nous rendre compte de la façon dont se dissolvaient les alcaloïdes dans les liquides alcooliques et *comparer* les résultats du laboratoire avec ceux de l'industrie pharmaceutique.

A. — TEINTURES : Avec des poudres de feuilles préalablement titrées, nous avons préparé des teintures de coca au 1/5 en opérant sur 1 K^o de poudre et avons dosé l'*extrait sec* et la *teneur en alcaloïdes solubles dans l'éther*. Voici les résultats :

| FEUILLES | EXTRAIT sec pour 100 | TEINTURES | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | Titre alcaloïdique | Chiffre théorique |
| <i>Coca de Bolivie</i> titrant 0,762. | 4,38 | 0,154 | 0,1524 |
| <i>Coca du Pérou</i> titrant 0,412. | 3,08 | 0,078 | 0,0824 |
| <i>Coca de Java</i> titrant 1,788. | 5,3 | 0,355 | 0,3577 |

On peut donc conclure que la totalité des bases cocaïniques entre en dissolution dans l'alcool, puisque les chiffres calculés d'après le titre alcaloïdique des feuilles auraient donné (en admettant que tous les alcaloïdes se dissolvent) les chiffres théoriques suivants : 0,1524, 0,0824, 0,3577 %.

Les teintures préparées au 1/5 auront donc une teneur supérieure à 0,10 % en alcaloïdes, si on les prépare avec les feuilles de coca titrant plus de 0,50 %, et seront soumises à l'inscription au tableau B.

B. — EXTRAITS FLUIDES : Les extraits fluides préparés suivant les indications du Codex de 1908 nous ont donné les chiffres suivants :

| FEUILLES | EXTRAIT sec pour 100 | TEINTURES | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| | | Titre alcaloïdique | Chiffre théorique | Perte pour 100 |
| <i>Coca de Bolivie</i> titrant 0,762. | 27,80 | 0,734 | 0,762 | 3,6 |
| <i>Coca du Pérou</i> titrant 0,412. | 20,27 | 0,408 | 0,412 | 0,9 |
| <i>Coca de Java</i> titrant 1,788. | 33,00 | 1,645 | 1,788 | 8,00 |

4. A. GORIS et A. CHALMETA. Sur la teneur en alcaloïdes des préparations de coca* *Bull. Sc. pharm.*, 1932, 39, p. 148-156.

Les extraits fluides ont été obtenus par lixiviation avec l'alcool à 50° de un kilogramme de poudre n° 40. Les 800 premiers grammes de lixiviat étant mis de côté, on a distillé dans le vide le reste de la colature litre par litre en commençant par la dernière fraction recueillie, de façon à éviter le plus possible l'action de la chaleur.

Dans un extrait, préparé dans ces conditions exceptionnelles, on retrouve presque tous les alcaloïdes non décomposés. Les chiffres théoriques que l'on aurait dû trouver étant : 0,762 %; 0,412 %; 1,788 %, les pertes obtenues par transformation des alcaloïdes sous l'action de la chaleur sont de 3,6 %; 0,9 %; 8 %.

Ces faits étant acquis pour des préparations faites au laboratoire, nous avons dosé des produits commerciaux fournis par différentes maisons de droguerie qui nous avaient remis, avec les *matières premières*, les *teintures* et *extraits fluides* préparés avec ces dernières.

Évidemment, les résultats sont moins bons, car il ne faut pas prétendre obtenir industriellement des produits aussi satisfaisants que ceux préparés au laboratoire dans les conditions indiquées par nous.

La fabrication industrielle des teintures et surtout des extraits fluides est bien plus difficile à conduire que la manipulation de 1 K° de poudre et l'on conçoit que les altérations soient naturellement plus considérables.

| POUDRE | ALCALOÏDES pour 100 | TEINTURE AU 1/5 | | | EXTRAIT FLUIDE, POIDS ÉGAL | | |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | Titre alcaloïdique pour 100 | Titre théorique | Perte pour 100 | Titre alcaloïdique pour 100 | Titre théorique pour 100 | Perte pour 100 |
| 1 Coca de Bolivie. | 0,722 | " | " | " | 0,475 | 0,722 | 34 " |
| 2 — — — | " | " | " | " | 0,273 | " | " |
| 3 — — — | 0,76 | 0,124 | 0,152 | 18 | 0,48 | 0,76 | 36,80 |
| 4 — — — | 0,80 | 0,091 | 0,160 | 43 | 0,42 | 0,80 | 85 " |
| 5 — — — | 0,95 | 0,146 | 0,190 | 23 | 0,33 | 0,95 | 65 " |

Nous voyons donc que si les teintures sont des préparations assez faciles à obtenir sans altération, il n'en est pas de même des extraits fluides qui ont certainement subi une action trop forte ou trop prolongée de la chaleur, car nous constatons des pertes de 34, 65 et même 85 % pour les extraits fluides.

1° *Action de la chaleur.* — Le chauffage des solutions extractives est en effet néfaste pour la nature des alcaloïdes qui s'y trouvent et, si dans les extraits fluides préparés par nous on n'a pas constaté plus de 7,1 % de perte, cela tient d'abord à la petite quantité de produit traité (1 K°) et à la précaution prise de distiller, litre par litre, le liquide d'extraction, en commençant par la dernière fraction recueillie, de façon à

éviter le plus possible l'action de la chaleur. Des dispositions aussi minutieuses ne peuvent être prises dans l'industrie, qui chauffe toute la partie liquide à distiller, et cela d'autant plus longtemps qu'il y a une plus grande quantité de ce liquide.

L'action de la chaleur sur les alcaloïdes de la coca peut se mettre facilement en évidence au cours de la préparation des extraits de coca, et principalement dans l'obtention de l'extrait mou du Codex de 1884.

Nous avons préparé des extraits mous en évaporant de façons différentes les solutions alcooliques d'épuisement.

a) Dans le vide sulfurique.

b) Au bain-marie sous pression réduite.

c) Au bain-marie sans précaution spéciale.

Les extraits titrés ensuite ont donné les chiffres suivants :

| | | |
|---|---|---|
| a) Évaporation dans le vide sulfurique. | } | Alcaloïdes rapportés à l'extrait sec. . . 2,60 %. |
| b) Évaporation au bain-marie sous pression réduite. | } | Alcaloïdes rapportés à l'extrait sec. . . 1,35 %. |
| c) Évaporation au bain-marie sans précaution spéciale. | } | Alcaloïdes rapportés à l'extrait sec. . . 1,58 %. |

L'influence de la chaleur sur le dédoublement des alcaloïdes est donc importante puisque la perte varie de 30 à 40 % pour ces extraits préparés au laboratoire avec tout le soin désirable.

Cette altération de l'alcaloïde sous l'action de la chaleur a été très nettement démontrée par des expériences de GORIS et CHALMETA sur le chlorhydrate de cocaïne lui-même, qu'il n'est pas inutile de rappeler :

0 gr. 6808 de chlorhydrate de cocaïne correspondant à 0 gr. 607 de cocaïne base, étant dissous dans une quantité d'eau suffisante pour 100 cm³, on introduit dans trois tubes 20 cm³ de cette solution et les tubes sont scellés. Le premier n'est pas chauffé, le second est placé pendant quarante-cinq minutes à la surface du bain-marie et le troisième est placé quarante-cinq minutes à l'intérieur du même bain-marie bouillant.

Après refroidissement, on pratique le dosage et l'on trouve :

| | |
|--|-----------------|
| Tube n° 1 : 0 gr. 605 de cocaïne au lieu de 0 gr. 607. | Perte : 0,32 %. |
| — n° 2 : 0 gr. 592 — — — — — 0 gr. 607. | — : 2,47 %. |
| — n° 3 : 0 gr. 549 — — — — — 0 gr. 607. | — : 9,55 %. |

On comprend ainsi que la décomposition des bases cocaïniques plus fragiles que le chlorhydrate de cocaïne soit rapide sous l'action de la chaleur trop prolongée.

La préparation des extraits fluides devrait donc se faire avec le plus grand soin, pour éviter l'obtention de produits dans lesquels 60 à 80 % des bases cocaïniques sont transformées en bases ecgoniniques par l'action prolongée de la chaleur.

2° a) *Action du temps.* — La décomposition des bases cocaïniques se fait également avec le temps, faiblement dans les feuilles de coca, abondamment dans les préparations alcooliques.

b) *Conservation.* — Cette transformation a été mise en évidence par M. et M^{me} CHALMETA qui ont dosé les alcaloïdes des feuilles ou des préparations : teinture, extrait fluide, extrait mou, après six mois et vingt mois de conservation :

| 1° FEUILLES | | TENEUR EN ALCALOÏDES POUR 100 | | |
|-------------------------|--|-------------------------------|---------------|--|
| Origine | | A l'origine | Après 20 mois | |
| I. Bolivie | | 0,762 | 0,79 (1) | |
| II. Truxillo | | 0,442 | 0,40 | |
| III. Java | | 1,785 | 1,77 | |
| IV. Bolivie | | 0,722 | 0,736 (1) | |
| V. Bolivie | | 0,76 | 0,73 | |
| VI. Java | | 1,43 | 1,28 | |
| VII. Bolivie | | 0,80 | 0,76 | |
| VIII. Bolivie | | 0,95 | 0,95 | |

| 2° TEINTURES | | TENEUR EN ALCALOÏDES POUR 100 | | |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------|---------------|
| Fabrication | Origine des feuilles | A l'origine | Après 6 mois | Après 20 mois |
| Produit de laboratoire . . . | Bolivie. | 0,154 | 0,134 | 0,107 |
| — — — . . . | Truxillo. | 0,068 | 0,065 | 0,063 |
| — — — . . . | Java. | 0,355 | 0,321 | 0,266 |
| — commercial | Bolivie. | 0,124 | | 0,092 |
| — — — | Bolivie. | 0,091 | | 0,080 |
| — — — | Bolivie (?) | 0,146 | | 0,121 |

| 3° EXTRAITS FLUIDES | | TENEUR EN ALCALOÏDES POUR 100 | | |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------|---------------|
| Fabrication | Origine des feuilles | A l'origine | Après 6 mois | Après 20 mois |
| Produit de laboratoire . . . | Bolivie. | 0,734 | 0,609 | 0,502 |
| — — — . . . | Truxillo. | 0,408 | 0,309 | 0,277 |
| — — — . . . | Java. | 1,645 | 1,13 | 1,009 |
| — commercial | Bolivie. | 0,47 | 0,45 | 0,42 |
| — — — | ? | 0,27 | | 0,22 |
| — — — | Bolivie. | 0,48 | | 0,30 |
| — — — | Bolivie. | 0,12 | | 0,11 |
| — — — | Bolivie ?) | 0,33 | | 0,24 |

1. La légère augmentation observée est due à la dessiccation de la poudre conservée en bocal non hermétiquement clos et dont il n'a pas été tenu compte.

| 4° EXTRAITS MOUS | | TENEUR EN ALCALOÏDES POUR 100 | | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|
| Fabrication | Origine des feuilles | A l'origine | Après 6 mois | Après 20 mois |
| Produit de laboratoire | Bolivie. | 1,59 | | 1,45 |
| — commercial | Bolivie. | 2,08 | | 1,69 |
| — — | ? | 1,43 | | 1,04 |
| — — | Java. | 1,06 | 0,98 | 0,86 |
| — — | Bolivie. | 0,18 | 0,14 | 0,11 |

Si la poudre de feuille présente une constance remarquable dans la teneur en alcaloïdes, il n'en est pas de même pour les préparations alcooliques dont le titre alcaloïdique a beaucoup baissé, ce qui implique pour le droguiste la nécessité de ne pas préparer une forte quantité de ces formes pharmaceutiques, et pour les pharmaciens, celle de renouveler assez souvent leur provision de teinture et d'extrait fluide.

3° *Importance du titre et du pH du milieu alcoolique.* — A. et C. CHALMETA ont établi (1), d'une façon indéniable, par des expériences que nous ne rapporterons pas, que la cocaïne base s'hydrolysait en milieu alcoolique d'autant plus rapidement et profondément que le degré alcoolique était plus faible. C'est ainsi que, dans une solution d'alcool à 50°, la quantité de cocaïne décomposée est beaucoup plus considérable au bout d'un mois qu'elle ne l'est au bout de quatre mois dans l'alcool à 90°.

Si on diminue le pH du liquide alcoolique par addition d'un acide organique, la décomposition est retardée dans certaines proportions.

On prépare des solutions de cocaïne (base) à 1 % dans des alcools de titres différents, on les additionne de 0,50 % d'acide citrique. On examine la déviation au bout d'un mois, cinq mois, un an, et on constate des différences importantes dues à la transformation de la cocaïne.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

| DEGRÉ ALCOOIQUE | APRÈS 1 MOIS | APRÈS 5 MOIS | APRÈS 14 MOIS |
|-----------------|--------------|--------------|---------------|
| 50° | 0,965 | 0,895 | 0,872 |
| 70° | 0,909 | 0,811 | 0,705 |
| 90° | 0,902 | 0,731 | 0,635 |

Les vitesses d'hydrolyse sont beaucoup plus faibles que dans les expériences faites sans addition d'acide, et, contrairement à ce qui arrive dans ce cas, la vitesse de décomposition croît avec le degré alcoolique; ceci est dû certainement à ce que, pour la même quantité d'acide, la concentration en ions H est beaucoup plus forte dans l'alcool dilué que dans l'alcool concentré.

Les différentes Pharmacopées indiquent pour la préparation de l'extrait fluide et de la teinture des titres alcooliques différents.

1. A. et C. CHALMETA. Sur la conservation des préparations de coca. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, 40, p. 577-589.

Ces variations sur le choix du titre alcoolique ne semblent guère obéir à aucune raison précise, ni être basées sur des expériences rationnelles.

M. et M^{me} CHALMETA, se plaçant sur le terrain expérimental, ont alors étudié les modifications qui pouvaient se produire au cours de la conservation des extraits fluides et teintures préparés avec des alcools de degrés différents.

A cet effet, à partir de la même poudre de coca, ils ont préparé des extraits fluides avec des alcools à 50°, 70°, 90°, en ayant soin de concentrer le liquide d'épuisement par distillation dans le vide avec les précautions que nous avons indiquées précédemment.

Le titre alcaloïdique de tous ces extraits varie très peu suivant le degré de l'alcool employé, et il ne peut être tenu compte des légères différences observées, étant données les diverses causes d'erreur qui peuvent se produire au cours des préparations et des titrages.

Ces extraits fluides ont été divisés en deux parties : l'une est restée comme témoin, l'autre a été additionnée de 0,5 % d'acide citrique et abandonnée dans une pièce particulièrement chaude afin de hâter la décomposition des alcaloïdes. Les résultats de ces expériences furent les suivants :

| | DENSITÉ | RÉSIDU SEC P. 100 | TITRE ALCALOÏDIQUE P. 100 | | PERTE P. 100 |
|-----------|---------|----------------------|---------------------------|---------------|-----------------|
| | | | Initial | Après 14 mois | |
| 50° . . . | 1,074 | 31,35 | 0,83 | 0,55 | 32,7 |
| 70° . . . | 0,994 | 25,82 | 0,81 | 0,63 | 22,2 |
| 90° . . . | 0,904 | 16,81 | 0,83 | 0,70 | 15,6 |
| 50° + H. | 1,074 | " | 0,83 | 0,60 | 27,7 |
| 70° + H. | 0,994 | " | 0,81 | 0,66 | 18,5 |
| 90° + H. | 0,904 | " | 0,83 | 0,74 | 10,0 |

Les extraits fluides se comportent donc de la même manière que les simples solutions hydro-alcooliques de cocaïne-base, puisqu'ils sont d'autant plus stables que le degré alcoolique est plus élevé.

D'autre part, si on les compare avec les *extraits fluides acidifiés*, on peut observer également que cette acidification contribue à la conservation des alcaloïdes, spécialement dans ceux préparés avec des alcools à 70° et à 90°.

Des expériences semblables ont été faites par M. et M^{me} CHALMETA avec des *teintures à divers degrés alcooliques* et les mêmes faits furent constatés.

III. — DOSAGE DES BASES COCAINIQUES ET ECGONINIQUES

Le pharmacologue aurait un *intérêt très grand* à connaître la teneur en bases cocaïniques et ecgoniniques des préparations de coca.

Si cette teneur en bases ecgoniniques est négligeable pour les feuilles, il n'en est pas de même pour les préparations.

Il serait important, pour lui, de savoir si une préparation a été convenablement faite et si la conservation est parfaite.

Le dosage des deux groupes d'alcaloïdes nous donnerait donc la valeur de la préparation et nous permettrait de suivre les modifications qui se sont produites au cours des manipulations ou de la conservation.

De son côté le « Bureau d'Hygiène de la Société des Nations » tiendrait surtout à connaître la quantité de bases ecgoniniques pouvant exister dans un produit à base de coca, pour en déduire la quantité de cocaïne que l'on pourrait faire par synthèse. Il serait peut-être assez facile industriellement de préparer un extrait de coca peu riche à dessein en cocaïne, mais duquel on pourrait par la suite extraire les bases ecgoniniques en vue de transformation ultérieure.

Malheureusement le dosage des bases ecgoniniques n'est pas facile à réaliser, par suite de l'insolubilité de ces bases dans l'éther, le chloroforme, etc. et de leur grande solubilité dans l'eau.

Il a surtout été envisagé pour les feuilles, mais il reste à l'adapter au dosage de ces alcaloïdes dans la teinture et l'extrait fluide.

Deux méthodes ont été indiquées pour le dosage de ces bases : le procédé déjà ancien de GRANDVAL et VALSER et celui plus récent de DE JONG qui fait actuellement l'objet d'une étude de la part d'une Commission d'experts de la Société des Nations.

PROCÉDÉ GRANDVAL ET VALSER (1). — Ce procédé, publié en 1893, a passé un peu inaperçu; c'est cependant par cette technique que les industriels ont isolé pendant longtemps et isolent peut-être encore la cocaïne des alcaloïdes bruts de la coca.

On pèse 10 gr. de feuilles de coca réduites en poudre (tamis n° 40) que l'on imprègne du mélange éthéro-ammoniacal suivant :

| | |
|------------------------|-------------------|
| Éther à 66° | 8 cm ³ |
| Alcool à 95° | 3 cm ³ |
| Ammoniaque | 2 cm ³ |

on introduit le tout dans un tube à déplacement et on épuise avec de l'éther à 66°.

Les liquides étherés, très colorés en vert par la chlorophylle, sont agités avec de l'acide sulfurique au 1/10, puis avec de l'eau pour enlever les alcaloïdes.

La liqueur acide est à son tour débarrassée des matières colorantes entraînées par agitation avec l'éther. Les alcaloïdes sont ensuite mis en liberté par un alcalin et enlevés par épuisement à l'éther.

La solution étherée évaporée lentement donne un résidu alcaloïdique

1. GRANDVAL et VALSER. Dosage des alcaloïdes dans les végétaux. Séparation de la cocaïne et de l'ecgonine. *J. P. C.*, 1893, 28, p. 102.

plus ou moins cristallisé suivant la nature de la matière première. On pèse ce résidu qui donne les alcaloïdes totaux.

Pour séparer les bases cocaïniques des bases ecgoniniques, on emploie la technique suivante :

Le résidu de la capsule est additionné de 2 cm³ d'eau et d'acide bromhydrique étendu, ajouté goutte à goutte, avec précaution, jusqu'à neutralité. Le liquide est chauffé au bain-marie et on y ajoute du bromure de potassium en poudre, jusqu'à saturation.

Par refroidissement on obtient une masse cristalline de *bromure double de cocaïne et de potassium*.

Le magma cristallin est alors essoré à la trompe et les cristaux lavés avec une solution saturée et froide de bromure de potassium qui enlève l'ecgonine sans dissoudre sensiblement la cocaïne.

Quand le liquide passe incolore on cesse les lavages. Les cristaux de sel double sont dissous dans l'eau bouillante et, après refroidissement de la solution, on déplace les bases cocaïniques par la soude et on épuise à l'éther.

Par évaporation de l'éther dans une capsule tarée on obtient la cocaïne bien cristallisée mêlée de cinnamyl-cocaïne et on pèse. Par différence avec le poids des alcaloïdes totaux on obtient la teneur en bases ecgoniniques.

Ce procédé qui est une excellente méthode d'extraction de la cocaïne manque peut-être de précision lorsqu'il s'agit de faire un dosage séparé des deux groupes d'alcaloïdes, car il n'est pas certain que l'éther à 66° n'enlève pas toutes les bases ecgoniniques.

PROCÉDÉ DE DE JONG. — Nous avons dit que la difficulté du dosage des bases ecgoniniques réside dans le fait que ces dernières sont très solubles dans l'eau et peu solubles dans les solvants neutres.

DE JONG (1) a indiqué un procédé basé sur l'extraction à chaud, par la benzine, de tous les alcaloïdes existant dans les feuilles et leur transformation en ecgonine. La solution d'ecgonine obtenue en milieu chlorhydrique est alors dosée polarimétriquement.

25 gr. de poudre de coca sont mélangés avec 10 cm³ d'une solution de carbonate de soude de façon à obtenir une poudre humide homogène que l'on abandonne quelques heures à l'air libre.

Le tout est alors introduit dans un percolateur genre « Soxhlet » entouré d'un manchon en verre contenant de l'eau maintenue à la température de 55°. On épuise à chaud pendant douze à quinze heures la poudre, en employant 500 cm³ de benzène.

La solution benzénique d'alcaloïdes est épuisée avec 10 cm³ de ClH 2N par agitation.

1. DE JONG. Recherches sur la feuille de Coca de Java et ses alcaloïdes. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, (40), 1923, 3, 980-999.

Il se forme une émulsion tenace que l'on fait disparaître en plongeant l'ampoule à décantation dans un bain d'eau à 50°. On répète l'extraction trois fois avec 5 cm³ de solution ClH N/2.

Les solutions acides réunies dans un flacon d'ERLENMEYER sont privées de benzène par un léger chauffage. On adapte alors un réfrigérant à reflux au flacon et on maintient la solution acide pendant cinq heures à la température de 100° dans un bain-marie.

Après refroidissement, on passe la solution sur un filtre garni de coton pour séparer les acides : benzoïque, cinnamique, etc., qui ont cristallisé; on les lave avec quelques gouttes d'eau acide, on reçoit le liquide dans un ballon gradué et on fait en sorte d'obtenir 25 cm³ de solution (ce qui est assez facile, car il s'est évaporé une petite quantité d'eau pendant la chauffe de cinq heures).

Le liquide est alors additionné de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de « Norit » ajouté en trois fractions, à quelques minutes d'intervalle. On filtre et on détermine polarimétriquement, dans un tube de 2 dcm, la déviation A fournie par la solution chlorhydrique d'ecgonine.

L'ecgonine en solution chlorhydrique ayant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -57^\circ$, la formule $P = \frac{A \times 25}{2 \times 57}$ donne le poids d'ecgonine contenue dans la solution.

En multipliant par 4 on obtient la quantité d'ecgonine pour 100 gr. de feuilles.

1 gr. d'ecgonine correspond à :

1,1946 de chlorhydrate d'ecgonine.

1,8351 de chlorhydrate de cocaïne.

1,6378 de cocaïne base.

Ce dosage n'est pas facile à réaliser. Il présente une difficulté pour détruire l'émulsion qui se produit lorsqu'on ajoute la solution benzénique alcaloïdique avec le ClH 2N.

L'addition de « Norit » décolore très bien la solution, ne fixe pas beaucoup d'alcaloïdes; elle ne fait pas varier de plus de deux minutes la lecture polarimétrique.

Le dosage sera donc d'autant plus exact que la quantité d'ecgonine sera plus élevée.

En opérant sur 25 gr. de poudre, la lecture oscille entre 0°36' à 0°54' pour les feuilles de coca de l'Amérique du Sud.

Le dosage des bases ecgoniniques dans la préparation de coca n'est donc pas facile à réaliser et demande encore de nouvelles recherches.

CONCLUSIONS

En résumé, nous pouvons conclure :

1° Que les préparations de coca devraient être uniquement obtenues

avec la *Coca de Bolivie* contenant 0,70 % d'alcaloïdes totaux, *solubles dans l'éther*.

Le procédé de dosage à recommander est le procédé de DE JONG (technique de la Pharmacopée espagnole).

2° La teinture de coca devrait se faire au 1/10, avec de l'alcool à 70°, par lixiviation, comme les teintures héroïques. Cette teinture devrait contenir au minimum 0,03 % et au maximum 0,07 % d'alcaloïdes totaux solubles dans l'éther. Elle pourrait être additionnée de 0,50 % d'acide citrique.

3° L'extrait fluide devrait également se faire par lixiviation avec l'alcool à 70° et titrer 0,3 % d'alcaloïdes totaux solubles dans l'éther.

Le dosage de la teinture et de l'extrait fluide se ferait sur 10 gr. d'extrait fluide ou 50 gr. de teinture qui seraient évaporés en consistance d'extrait liquide dans le vide sulfurique. Ces extraits seraient ensuite mélangés avec du sable et traités suivant la méthode employée pour le dosage des alcaloïdes dans les feuilles.

4° La formule du vin de coca ne serait pas modifiée. On pourrait toutefois ramener la formule à 50 gr. de feuilles pour 1.000 gr. de vin. Il renfermerait au maximum 0,30 à 0,35 d'alcaloïdes par litre.

Dans ces conditions, la teinture de coca et le vin de coca ne seraient pas soumis aux exigences de la comptabilité.

Quant à l'extrait fluide, il sera fatalement soumis à la réglementation.

Professeur A. GORIS.

A. et C. CHALMETA.

Contribution à l'étude des solutions colloïdales.

I

Depuis trente ans la médication colloïdale est à l'ordre du jour. On lui a consacré bien des études; on lui doit bien des guérisons. Mais a-t-elle toujours été employée d'une façon rationnelle? Nous ne le croyons pas! Les études pharmacodynamiques systématiques, concernant les solutions colloïdales des différents métaux et métalloïdes, sont rares, et cependant elles réservent au chercheur de nombreuses satisfactions.

Que de praticiens ne voient dans un colloïde qu'un catalyseur et rien d'autre, alors que le colloïde envisagé peut agir aussi comme spécifique, soit par son ion (Bi, Ti, Rh, Au, Sn...), soit par son ion et sa masse (Hg, Pb...)!

Que de praticiens ignorent l'importance du rôle que jouent, dans l'action thérapeutique d'un colloïde, l'homogénéité et la stabilité des solutions, ainsi que la petitesse des grains qui les composent!

On sait cependant combien les actions thérapeutiques des solutions colloïdales d'argent préparées par voie chimique sont différentes de celles des solutions qui sont préparées par voie électrique, arc (BRÉDIG) ou haute fréquence (SWEDBERG). Ces différences correspondent sans aucun doute aux différences de stabilité, d'homogénéité et de grosseur des grains; les solutions qui donnent les actions les plus rapides et les plus durables paraissant être dans l'ordre :

Chimiques \rightarrow Électriques (Arc, Haute-Fréquence....).

Nous sommes donc loin de croire que l'on doive standardiser les méthodes d'obtention des colloïdes, mais, au contraire, nous croyons que l'on doit améliorer sans cesse ces méthodes, laissant le praticien libre de choisir la solution colloïdale qu'il jugera la plus efficace. D'ailleurs, dans ce domaine, la recherche n'a pas dit son dernier mot et il y a tout lieu de croire que les pseudo-solutions deviendront de plus en plus stables, de plus en plus homogènes, et leurs grains de plus en plus fins.

II

Il est nécessaire de pouvoir mettre en évidence, d'une façon certaine et rapide, les différences physiques qui peuvent exister entre les solutions colloïdales (dans un même liquide intergranulaire) d'un même métal ou métalloïde qui accusent la même teneur en métal ou métalloïde : dans ce cas particulier, la chimie ne peut plus être d'aucun secours. Il résulte de nombreuses expériences faites, que c'est par la physique seule qu'il est possible de mettre en évidence les différences de deux colloïdes de ce genre.

Parmi les propriétés physiques, celles qui sont le plus facilement observables sont les propriétés optiques, et, parmi les propriétés optiques, celles qui sont liées à l'homogénéité, à la stabilité, à la grosseur des grains sont :

- A. — L'absorption de la lumière par la solution (LAMBERT).
- B. — La diffusion de la lumière par la solution.
- C. — La quantité de lumière polarisée que contient la lumière diffusée latéralement par la solution.

III

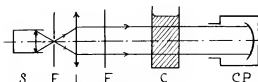
EXEMPLE D'APPLICATION

ÉTUDE COMPARATIVE DE DEUX SOLUTIONS COMMERCIALES A ET C AQUEUSES
VENDUES SOUS LE NOM DE « RHODIUM COLLOÏDAL ÉLECTRIQUE »
ET ACCUSANT UNE MÊME TENEUR EN RHODIUM.

A. ABSORPTION DE LA LUMIÈRE (LOI DE LAMBERT). — On sait, d'après les

conclusions de W. OSTWALD, à la suite des travaux de SCARPA, ROLLA, PIHLBLAD, que cette absorption suit d'autant mieux la loi de LAMBERT, que les particules en suspension sont plus petites.

Technique et schéma de montage. — Une source lumineuse donne un



S source lumineuse
E écran percé d'un trou
L lentille
F filtre monochromatique
C cuve de verre
CP cellule photoélectrique

10. 1.

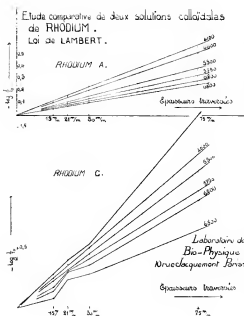


FIG. 2.

faisceau de lumière que l'on rend parallèle par une lentille L. A partir de cette lentille, en suivant la lumière incidente, on trouve sur le trajet du faisceau : des filtres monochromatiques F ; des cuves à faces planes et parallèles C ; une cellule photoélectrique C. P.

On place successivement en C la cuve pleine d'eau, puis pleine de colloïde ; les mesures correspondantes à la cellule donnent I_0 = intensité du faisceau incident et I = intensité du faisceau après traversée d'une épaisseur connue de solution colloïdale.

En faisant varier l'épaisseur des cuves, et en opérant avec des filtres colorés différents, on est en mesure de construire le diagramme de variation de la quantité $\log \frac{I_0}{I}$ en fonction de l'épaisseur de solution traversée par la lumière. Si la loi de LAMBERT est vérifiée, on a une droite passant par l'origine pour chaque longueur d'onde.

$$\left(\text{Loi de Lambert } \frac{I}{I_0} = e^{-Kd} \right)$$

Interprétation des courbes.

— Nous voyons que le *Rhodium C* ne suit que d'assez loin la loi de

LAMBERT, alors que le Rhodium A la suit de très près. Cela signifie que les particules contenues dans le Rhodium C sont plus grosses que celles contenues dans le Rhodium A.

B. DIFFUSION DE LA LUMIÈRE. — On sait d'après les travaux de lord RAYLEIGH, confirmés par ceux de nombreux auteurs, que la lumière diffusée par un milieu trouble est d'autant plus bleue que les particules sont plus petites.

Technique et schéma de montage. — La source S nous donne un faisceau parallèle qui traverse la cuve. Celle-ci est entourée d'une chemise opaque percée sur chaque face d'un trou de diamètre connu, les quatre centres de ces quatre trous étant dans un même plan horizontal.

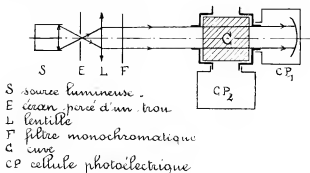


FIG. 3.

La cuve étant pleine d'eau, la cellule en CP₁, une lecture nous donne I_e.

La cuve étant pleine de colloïde, la cellule en CP₁, une lecture nous donne I.

La cuve étant pleine de colloïde, la cellule en CP₂, une lecture nous donne I_d.

A partir de la valeur du rapport $\frac{I}{I_e}$ des constantes du matériel employé (diamètre des trous, épaisseur de la cuve) et de la valeur I_d, on peut calculer une valeur approchée du flux lumineux total diffusé dans tout l'espace qui l'entoure par le volume de solution qui diffuse, soit : (I_d) total.

On aura le diagramme en portant en abscisses les valeurs de la longueur d'onde et en ordonnées celles du rapport $\frac{(I_d \text{ total})}{I_e}$ calculé pour chaque λ .

Interprétation des courbes. — On voit que le Rhodium C diffuse beaucoup de lumière, et diffuse surtout les grandes longueurs d'onde, alors

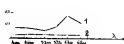
que le Rhodium A diffuse peu de lumière et surtout des courtes longueurs d'onde.

La forme de la courbe du Rhodium C, qui se rapproche d'une façon saisissante de celles qu'on obtient avec une solution colloïdale d'or pur,

Étude comparative de deux solutions colloïdales de Rhodium.

Diffusion de la lumière

- 1 RHODIUM C.
- 2 RHODIUM A.



Laboratoire de
Bio-Physique
10 rue Uacquesant Paris

FIG. 4.

nous révèle l'addition au Rhodium C d'une quantité notable de ce métal, tous les Rhodiums purs que nous avons examinés par cette méthode ne nous ayant jamais donné de courbe semblable.

C. POLARISATION DE LA LUMIÈRE DIFFUSÉE. — On sait d'après les travaux de Lord RAYLOIGH, confirmés par

ceux de nombreux auteurs, que la lumière diffusée par un milieu trouble est d'autant plus polarisée que les particules sont plus petites. Elle est totalement polarisée quand le diamètre des particules est négligeable vis-à-vis de la longueur d'onde employée.

Technique et schéma de montage :

Le faisceau incident traverse le récipient cylindrique R contenant la solution colloïdale à étudier.

Le polariscopes P nous donne la fraction de lumière polarisée contenue dans la lumière diffusée. On fait varier l'angle d'observation, et pour chaque angle on mesure cette fraction.

On construira le diagramme en polaires, le pôle sera le centre du récipient R, les rayons vecteurs seront les directions d'observation sur lesquelles on portera les valeurs de la fraction de lumière polarisée $\frac{I_p}{I_t}$.

I_p = lumière polarisée.

I_t = lumière diffusée totale.

Interprétation des courbes. — On voit que le Rhodium C présente une

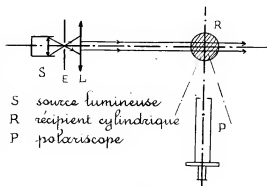


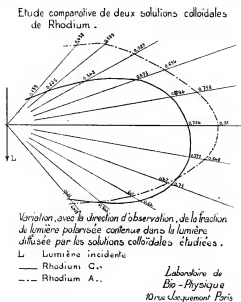
FIG. 5.

courbe de lumière polarisée non symétrique par rapport à la normale au faisceau incident, le maximum de polarisation est sur un rayon vecteur qui fait un angle de 10 degrés avec la normale au faisceau incident, ce maximum étant égal à 0,77.

Alors que le Rhodium A présente une courbe de polarisation de la lumière diffusée qui est symétrique par rapport à la normale au faisceau incident, ce maximum étant égal à 0,88.

Les valeurs des maxima nous permettent de conclure que le *Rhodium C* est à plus grosses particules que le *Rhodium A*.

La position du maximum de la lumière polarisée contenue dans la



CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il est facile de voir: 1° que le Rhodium C et le Rhodium A sont *préparés par des méthodes différentes* puisqu'ils sont doués de qualités physiques profondes différentes; 2° sans vouloir tirer de cette étude aucune conclusion quant aux qualités thérapeutiques des produits considérés, nous pouvons cependant conclure qu'à ces différences de propriétés physiques, faciles à mettre en évidence par des méthodes classiques, il doit correspondre des effets thérapeutiques différents, et ceci bien que les deux solutions colloïdales accusent la même teneur en Rhodium; 3° que le colloïde vendu sous le nom de Rhodium C n'est qu'un mélange, ce qui diminue la stabilité du colloïde.

Ceci ne représente qu'une première étude, les auteurs mettant actuellement au point une méthode physique qui permettra de se rendre compte (plus rapidement et plus simplement qu'avec les méthodes actuelles) de la continuité et de l'homogénéité des solutions colloïdales, et de se faire une idée très nette de la grosseur des grains qui les constituent.

Ces méthodes optiques sensibles sont d'autant plus intéressantes qu'elles ne nécessitent pour leur mise en œuvre que de faibles quantités de produit, et qu'elles permettent l'analyse en gardant intact l'échantillon étudié.

BIBLIOGRAPHIE

LAMBERT. *Photometria Augsburg*, 1760.

SCARPA. *Kol. Zeit.*, 1908, 2, Supp. p. 50.

ROLLA. *Il nuova Cimanto*, 1910, 19, Ser. V, p. 208.

PIHLEBLAD. *Koll. Zeits.*, 1911, 9, p. 156.

OSTWALD. *Licht und Farbe in Kolloiden*, 1921, I. Teil., S. 333. Dresden u. Leipzig.

ANDRÉ LANCIEU et MARCEL PIVOTEAU,

Diplômés Supérieurs des Sciences Physiques.

REVUE DE CHIMIE-PHYSIQUE

La chimie des noyaux atomiques. La radioactivité artificielle.

[Suite et fin (').]

LA GENÈSE DE NOUVEAUX RADIOÉLÉMENTS

Les derniers phénomènes cités dans la première partie de cette revue relevaient d'austères publications savantes. Abordant la formation artificielle de radioéléments, ces recherches trouvèrent l'audience du grand public. Les journaux d'information, peu exigeants quant à l'exactitude de leurs nouvelles, n'ont pas hésité à proclamer qu'on venait de découvrir un procédé pour fabriquer le radium. Il n'est pas question pour l'instant d'obtenir une substance dont la production naturelle dépasse déjà la consommation ; en vérité ce qu'on a découvert est beaucoup plus modeste et bien plus beau : on a réalisé des éléments nouveaux. Dans les cases de la classification périodique des éléments qu'on s'efforçait péniblement de remplir jusqu'à la dernière, voici tout à coup une abondante floraison de nouveaux venus ; en dehors de familles radioactives bien connues, quatre métaux, potassium, rubidium, samarium, illinium, avaient seuls l'apanage de la mystérieuse radioactivité ; désormais la désintégration radioactive est un phénomène très général et une étape décisive de la connaissance de la matière vient d'être franchie.

L'EXPÉRIENCE PRINCEPS DE M. ET M^{me} CURIE-JOLIOU.

Le point de départ de cette sensationnelle découverte (communication du 15 janvier 1934) se trouve dans les expériences des deux jeunes savants de l'Institut du Radium, fille et gendre de PIERRE et MARIE CURIE, et déjà cités pour leurs études sur les positrons et les neutrons. Cherchant à préciser le mécanisme de la formation des positrons, ils ont irradié, pendant une dizaine de minutes, une feuille d'aluminium par une forte source de polonium placée à 1 mm. Le polonium, ou radium F, est le dernier descendant du radium qui manifeste une radioactivité spontanée, une émission de particules α ; cette activité diminue de moitié par périodes de cent trente-cinq jours. Eloignée de la source irradiante,

1. Voir *Bull. Sc. pharm.*, novembre 1934, 41, p. 604.

la feuille d'aluminium a présenté une radioactivité indépendante; examiné à l'appareil WILSON, le rayonnement s'est montré formé de positrons; fait absolument inattendu, il suit la même loi de décroissance exponentielle (*) que les radioéléments naturels; la période de réduction à mi-activité est ici de trois minutes quinze secondes, ce qui écarte toute idée de contamination par le polonium.

Il faut rappeler ici les expériences de RUTHERFORD (1919) qui ont mis en évidence la formation de protons dans le bombardement de différentes substances, et notamment de l'aluminium, par des particules α ; elles constituent les premières transmutations artificielles; seule la partie légère de la réaction fut examinée; il restait à étudier le métal irradié.

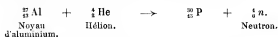
Le bore et le magnésium, traités de la même façon, ont manifesté aussi des activités persistantes avec des périodes respectives de quatorze et vingt-cinq minutes environ.

Voici donc trois radioéléments d'un type nouveau; aucun doute n'est possible en face de ces constatations matérielles qui seront demain des expériences de cours.

Avec d'autres atomes légers: hydrogène et carbone sous la forme de paraffine, azote et oxygène sous la forme de nitrate d'ammonium, fluor et calcium de la fluorine, glucinium, sodium, phosphore, avec le nickel et l'argent, M. et M^{me} CURIE-JOLIOT n'ont pas observé d'effets du même genre.

Examinons l'interprétation proposée par les auteurs dans le cas de l'aluminium. Les réactions qui suivent font appel à une symbolique nouvelle; les éléments sont représentés par les lettres habituelles accompagnées de deux indices: le nombre supérieur indique la masse atomique (ou isotopique); à l'indice inférieur figure le numéro atomique; la particule α est représentée par ${}^4_2\text{He}$, le neutron par ${}^1_0\text{n}$, le proton par ${}^1_1\text{p}$ ou ${}^1_1\text{H}$, le positron par ${}^0_{+1}\text{e}$, l'électron par ${}^0_{-1}\text{e}$ (*).

La réaction subie par le noyau atomique de l'aluminium comporterait deux étapes. La première est une transformation instantanée avec émission d'un neutron.



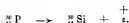
Comme dans toute équation chimique (rien ne se perd, rien ne se crée) il doit y avoir égalité du total des masses atomiques d'une part et du total des numéros atomiques, c'est-à-dire des charges positives, de l'autre.

L'élément de masse atomique 30 et numéro atomique 15, c'est-à-dire

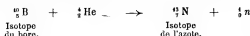
1. En termes plus familiers, il s'agit d'une décroissance où chaque unité de temps emporte une fraction égale de la substance restante; la quantité de celle-ci décroît selon une progression géométrique lorsque la durée croît en progression arithmétique.

2. L'accord n'étant pas encore unanime sur les symboles chimiques ordinaires, on ne saurait être surpris de voir la plus grande licence régner sur les nouveaux.

un isotope du phosphore, n'est pas encore connu; on peut penser que c'est un noyau instable; c'est lui qui se détruirait, avec une période de trois minutes quatorze secondes, avec émission de positrons et formation d'un noyau stable isotope du silicium :



Le même raisonnement appliqué au bore donnera



et



Les isotopes radioactifs formés en premier lieu sont produits en quantité extraordinairement faible; avec une source de polonium émettant 1 milliard de particules α par seconde (source très puissante), on obtient à l'équilibre (destruction compensant la production) 100.000 atomes d'élément nouveau. Des quantités du même ordre de grandeur de noyaux stables se forment dans la seconde étape des transmutations; elles sont infiniment trop faibles pour être décelées par les moyens chimiques ou spectrographiques habituels; la plus petite quantité d'un élément non radioactif que l'on puisse mettre en évidence est 1 millionième de cm^3 ou $0,2 \times 10^{-3}$ gr. d'hélium avec la raie D_β ; ceci représente 3×10^{11} atomes, 300 millions de fois plus que la récolte ci-dessus.

La très grande sensibilité des appareils de mesures des propriétés radioactives permet de déceler avec une grande sûreté la présence des noyaux radioactifs intermédiaires. M. et M^{me} CURIE-JOLIOU ont pu ainsi joindre à leurs observations physiques des preuves chimiques péremptoirs. Le bouleversement introduit dans le noyau atomique par l'arrivée de la particule α augmente de 2 unités le numéro atomique; l'élément instable formé doit appartenir à une autre colonne de la classification périodique (1) et par conséquent manifester des propriétés chimiques tout à fait différentes de celle du générateur; il peut donc être entraîné loin de celui-ci dans un gaz ou un précipité.

Le bore s'attaque mal, mais on peut irradier l'azoture de bore BN qui, attaqué par la soude, donne un borate et de l'ammoniaque. Après irradiation on voit l'activité caractéristique du bore quitter celui-ci et suivre l'azote dans le gaz ammoniac; la matière active se comporte chimiquement comme de l'azote.

1. Il n'en serait pas de même dans le cas des terres rares et des triades de la 8^e colonne.

L'aluminium irradié, dissous dans l'acide chlorhydrique concentré, donne un sel inactif et de l'hydrogène qui emporte toute la radioactivité; la matière active s'est vraisemblablement transformée en hydrogène phosphoré produit par l'hydrogène naissant. Si l'on dissout le métal en milieu oxydant, l'activité reste avec l'aluminium. Il faut naturellement opérer très vite, en quelques minutes, à cause de la décroissance rapide de l'activité.

C'est la première démonstration chimique de transmutations artificielles. M. et M^{me} CURIE-JOLIOU ont proposé d'appeler les nouveaux éléments *radiophosphore*, *radioazote*, *radiosilicium*.

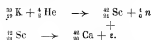
Ils ont d'autre part observé que le magnésium irradié émet aussi des électrons négatifs. C'est la première fois qu'est reproduite une radioactivité à particules β à l'image de celle des radioéléments naturels.

Les résultats de M. et M^{me} CURIE JOLIOU ont été pleinement confirmés, à de légers détails près, par les deux grands centres d'études radioactives, rivaux de l'Institut du Radium de Paris, au laboratoire CAVENDISH de Cambridge (ELLIS et HENDERSON), au Kaiser Wilhelm Institut de Berlin-Dahlem (LISE MEITNER).

LORD RUTHERFORD à qui l'on doit l'essentiel de nos connaissances sur les transformations radioactives vient de déclarer : « Il est remarquable que la vie de l'atome instable produit soit si longue. Nous ne savons pas si les atomes rendus officiellement radioactifs sont typiques ou si d'autres atomes instables qui peuvent encore être produits auront une vie plus longue ou plus courte... La découverte des époux JOLIOU montre combien sont minces en réalité nos connaissances sur la radioactivité ».

AUTRES TRANSMUTATIONS RÉALISÉES AVEC DES HÉLIONS.

Les physiciens DANYSZ et ZYW, de Varsovie ont réussi à radioactiver d'autres éléments et notamment l'azote. Tout récemment ZYW a réalisé, à l'aide de particules α , une radioactivité induite du potassium en irradiant du chlorure pendant douze heures avec 30 millicuries de radon; il l'interprète par les réactions suivantes :



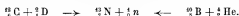
Le chlorure irradié dissous dans de l'eau faiblement acidulée a été additionné de quelques gouttes de chlorure de scandium; l'addition d'ammoniaque au mélange précipite l'hydroxyde de scandium qui entraîne une activité de même caractère et de même intensité que celle du chlorure irradié.

FRISCH, de Londres, a radioactivé le phosphore et le sodium par des particules α et trouvé des périodes de 7 ± 1 secondes pour le sodium,

de 40 ± 5 minutes pour le phosphore; dans les deux cas il y a une émission de positrons et, dans une proportion moindre, d'électrons.

TRANSMUTATIONS RÉALISÉES AVEC DES DEUTONS ET AVEC DES PROTONS.

Les physiciens américains LAURITSEN, CRANE et HARPER, de l'Institut technologique de Californie, en bombardant le carbone par des deutons, ont obtenu une radioactivité induite encore plus marquée (1934). Les caractères observés, en particulier la période de quatorze minutes, montrent que l'isotope actif est le même que celui obtenu par M. et M^{me} CURIE-JOLIOU, avec le bore et les hélions.



Il se fait un atome radioactif pour 100 milliards de deutons frappant le carbone.

Déjà LAURENCE, LIVINGSTON et LEWIS (1933) avaient réalisé des désintégrations non radioactives avec des noyaux de deuterium accélérés. Le lithium a donné des particules α :



Ils ont observé en même temps la formation de protons de grande énergie qui ne peuvent provenir que de la rupture d'un deuton en un proton et un neutron :



D'après LEA (1934) cette réaction serait réversible.

Les protons accélérés ont été, bien avant les deutons, utilisés pour des transmutations sans observation de radioactivité. COCKCROFT et WALTON, de Cambridge (avril 1932) ont réussi à désintégrer le lithium et, d'après des considérations énergétiques, la réaction serait



Ils ont pu obtenir des hélions aux dépens des éléments suivants : Be, B, C, O, F, Na, Al, K, Ca, Fe, Co, Ni, Cu, Ag, Pb, U. La présence de l'uranium dans cette liste est à retenir; sous l'action de protons accélérés, l'uranium peut émettre, et avec un parcours plus long, 4 fois plus de particules α qu'il n'en émet spontanément; c'est la première expérience modifiant l'évolution d'un corps radioactif naturel, mais peut-être n'y a-t-il là qu'une réaction secondaire se juxtaposant à la réaction spontanée.

TRANSMUTATIONS RÉALISÉES AVEC DES NEUTRONS.

Dans cette artillerie très subtile, ce ne sont pas nécessairement les projectiles de gros calibre qui font le plus de dégâts parmi les atomes;

la masse et la vitesse n'interviennent pas seules. Avec les hélions, les deutons, les transmutations sont pratiquement limitées aux éléments légers, à cause de la répulsion coulombienne qui s'accroît quand augmente la charge du noyau bombardé. Cette limitation n'existe plus dans le cas du bombardement par neutrons puisque le projectile est électriquement neutre. FEATHER, de Cambridge, a observé en 1932, avec la chambre de WILSON, la désintégration de l'oxygène et de l'azote; ses résultats ont été confirmés et complétés par différents auteurs (radioactivité non observée). M. et M^{me} CURIE-JOLIOU ont fait remarquer, dès avril 1934, que la production artificielle de faisceaux intenses de neutrons serait un des moyens les plus puissants pour obtenir de nouvelles substances radioactives. Quelques jours après, ENRICO FERMI, un jeune et très brillant physicien de l'Université Royale de Rome, publiait les résultats obtenus en traitant, par des neutrons, des éléments très variés, même lourds (*).

La source irradiante employée par FERMI et ses collaborateurs est une ampoule de verre scellée, de 6 mm. de diamètre et 15 mm. de longueur, contenant de la poudre de glucinium et de l'émanation de radium (30 à 800 millicuries suivant les expériences, ce qui correspond à des décigrammes de radium); 1.000 neutrons sont ainsi émis par seconde et par millicurie. Les substances (éléments ou combinaisons) ont été irradiées pendant des temps variant de quelques minutes à quelques heures, puis observées à l'aide du compteur de GEIGER avec interposition d'une feuille d'aluminium de 0 mm 2 d'épaisseur (*); dans tous les cas où l'analyse magnétique a pu être faite elle a révélé l'émission d'électrons négatifs; ils sont accompagnés souvent de photons. 43 éléments sur 63 essayés ont acquis une radioactivité plus ou moins intense. Cette action des neutrons est maintenant désignée sous le nom d'effet FERMI. Le tableau ci-contre résume les derniers résultats publiés par FERMI et ses collaborateurs (septembre 1934); nombres et symboles atomiques sont portés dans les deux premières colonnes; la troisième indique les masses des isotopes (en caractères gras pour les plus abondants); la quatrième mentionne les périodes de demi-désintégration, la cinquième l'intensité

1. La formation de neutrons aux dépens du glucinium (ou béryllium) est le résultat de la réaction



En l'absence de glucinium, l'émanation reste sans effet.

2. Le compteur de GEIGER (1908) est un des instruments classiques d'étude de la radioactivité; deux pointes soumises à une tension électrique sont écartées juste assez pour qu'aucune étincelle n'éclate; le passage d'une particule ionisante rendant l'air conducteur détermine la production d'une étincelle et d'un courant qui transmet une impulsion à un électromètre, laquelle est enregistrée photographiquement grâce aux déviations d'un rayon lumineux.

de la radioactivité (*F* forte; *M* moyenne; *f* faible) et la sixième le radio-élément formé.

Radioéléments artificiels.

| I | II | III | IV | V | VI |
|----|----|--|-------------------------------|--|------------------------------------|
| 9 | F | 19 | 9 s. | <i>F</i> | ¹⁹ N (?) |
| 11 | Na | 23 | 40 s. | <i>M</i> | |
| 12 | Mg | 24, 25, 26 | 40 s.; 15 h. | <i>M</i> ; <i>M</i> | —; ²⁴ Na |
| 13 | Al | 27 | 12 m.; 15 h. | <i>F</i> ; <i>F</i> | —; ²⁴ Na |
| 14 | Si | 28, 29, 30 | 3 m. | <i>F</i> | ²⁸ Al |
| 15 | P | 31 | 3 m.; 3 h. | <i>M</i> ; <i>F</i> | ³¹ Si |
| 16 | S | 32, 33, 34 | 13 j. | <i>M</i> | ³² P |
| 17 | Cl | 35, 37 | 13 j. | <i>M</i> | ³² P |
| 22 | Ti | 46, 47, 48, 49, 50 | 3 m. | <i>f</i> | |
| 23 | V | 51 | 4 m. | <i>M</i> | ⁵⁰ V (?) |
| 24 | Cr | 50, 52, 53, 54 | 4 m. | <i>M</i> | ⁵³ V |
| 25 | Mn | 55 | 4 m.; 150 m. | <i>M</i> ; <i>M</i> | ⁵³ V; ⁵⁴ Mn |
| 26 | Fe | 54, 56 | 150 m. | <i>M</i> | ⁵⁴ Mn |
| 27 | Co | 59 | 150 m. | <i>f</i> | ⁵⁶ Mn |
| 29 | Cu | 63, 65 | 6 m. | <i>M</i> | |
| 30 | Zn | 64, 66, 67, 68, 70 | 6 m.; ? | <i>f</i> ; <i>f</i> | Cu: — |
| 31 | Ga | 69, 71 | 30 m. | <i>M</i> | |
| 33 | As | 75 | 1 j. | <i>F</i> | ⁷⁶ As |
| 34 | Se | 74, 76, 77, 78, 80, 82 | 35 m. | <i>f</i> | |
| 35 | Br | 79, 81 | 30 m.; 6 h. | <i>F</i> ; <i>F</i> | ⁸⁰ Br; ⁸¹ Br |
| 37 | Rb | 85, 87 | 20 m. | <i>f</i> | |
| 40 | Zr | 90, 91, 92, 94, 96 | ? | <i>f</i> | |
| 42 | Mo | 92, 94, 95, 96, 97, 98, 100 | 15 m.; ? | <i>f</i> ; <i>f</i> | |
| 45 | Rh | " | 50 s.; 5 m. | <i>F</i> ; <i>M</i> | |
| 46 | Pd | " | 6 h. (?) | <i>f</i> | |
| 47 | Ag | 107, 109 | 20 s.; 2 m. | <i>F</i> ; <i>F</i> | |
| 48 | Cd | 110, 111, 112, 113, 114, 116 | 70 m. | <i>f</i> | |
| 52 | Te | 122, 123, 124, 125, 126, (127), 128, 130 | 30 m.; ? | <i>f</i> | |
| 53 | I | 127 | 30 m. | <i>F</i> | ¹²⁹ I |
| 56 | Ba | 135, 136, 137, 138 | 3 m. | <i>f</i> | |
| 59 | Pr | 141 | 5 m. | <i>f</i> | |
| 60 | Nd | 142, 143, 144, 145, 146 | 1 h. | <i>f</i> | |
| 62 | Sm | 144, 147, 148, 149, 150, 152, 154 | 40 m. | <i>f</i> | |
| 77 | Ir | " | 20 h. | <i>F</i> | Ir |
| 79 | Au | " | 2 j. | <i>F</i> | Au |
| 90 | Th | 232 | 1 m.; 15 m. | <i>F</i> ; <i>F</i> | |
| 92 | U | 238 | 15 s.; 40 s. 15 m.; 100 m. | <i>F</i> ; <i>F</i> <i>F</i> ; <i>F</i> | |

Dix-huit éléments n'ont pas manifesté de radioactivité artificielle : H (1); Li (3); C (6); N (7); O (8); Ca (20); Ni (28); Sr (38); Y (39); Ru (44); Sn (50); La (57); Ce (58); Ta (73); Re (75); Os (76); Pb (82); Bi (83). Avec huit autres : Be (4); B (5); Sb (51); Cs (55); W (74); Pt (78); Hg (80); Tl (81), l'effet s'est montré si minime qu'il est peut être dû à des impuretés.

La séparation chimique du produit actif instable a été réalisée dans quelques cas : elle laisse penser qu'on obtient un silicium aux dépens du phosphore et un manganèse aux dépens du fer. La même diminution d'une unité du numéro atomique a été observée pour le soufre et le zinc : il y aurait ainsi absorption d'un neutron, puis émission instantanée d'un proton ; le produit instable retournerait à l'élément originel par émission d'un électron.

Dans le cas de l'aluminium, du chlore et du cobalt, le radioélément révèle une chute du nombre atomique de 2 unités, ce qui s'interprète par la capture d'un neutron et l'émission d'une particule α .

Pour le brome et l'iode, l'iridium et l'or, l'élément actif est un isotope de l'élément bombardé ; il faut alors admettre la capture d'un neutron et l'élimination de l'excès d'énergie en un photon.

Le soufre sous la forme d'acide sulfurique et le chlore sous la forme de chlorure d'ammonium, irradiés, conduisent au même radiophosphore ^{32}P ; le radioélément, après addition de phosphate de sodium, se laisse entraîner en totalité dans un précipité de phospho-molybdate.

Quelques éléments ont une évolution compliquée résultant de la superposition de deux ou plusieurs périodes, soit par l'intervention au départ de plusieurs constituants isotopiques, soit par le jeu d'une cascade de transformations radioactives.

L'exemple du thorium et de l'uranium étudié par FERMI avec RASETTI et D'AGOSTINO témoigne bien de la complexité de ces réactions nucléaires ; les deux métaux sont fortement activés par le bombardement neutronique ; le thorium manifeste au moins deux périodes : l'uranium, plus étudié, a une décroissance complexe qui s'interprète avec des périodes de quinze secondes, quarante secondes, treize minutes et cent minutes correspondant à des éléments différents. Les auteurs ont essayé de caractériser par entraînement chimique le radioélément dont la période est treize minutes ; des résultats négatifs ont montré qu'il n'est isotope avec aucun des éléments suivants : U (92), Pa (91), Th (90), Ac (89), Ra (88), Bi (83), Pb (82) ; les propriétés physiques excluent l'isotopie avec l'écécésium inconnu (87) et avec le radon (86).

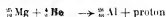
Ceci suggère la possibilité d'un numéro atomique supérieur à 92. L'élément 93 serait analogue au manganèse et au rhénium ; les expériences d'entraînement semblent confirmer sa création ; l'uranium irradié dissous dans l'acide nitrique au demi, additionné d'un peu de sel de manganèse et chauffé avec du chlorate de sodium, donne un précipité de bioxyde de manganèse qui entraîne 45 % de l'activité à période treize minutes ; un précipité de sulfure de rhénium, insoluble en milieu chlorhydrique en entraîne jusqu'à 50 %. Comme divers éléments peuvent être entraînés par le rhénium, l'expérience n'est pas tout à fait probante et FERMI conclut seulement à la présomption de la découverte d'un

élément plus lourd que l'uranium (1). Les journalistes ont été moins réservés que le savant et ont annoncé à grand fracas la découverte d'éléments nouveaux, le *mussolinium*, le *fermium*, innovant dans la nomenclature des éléments qui n'ont pas jusqu'ici consacré les gloires humaines.

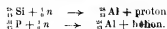
Les transmutations neutroniques ont été poursuivies dans d'autres laboratoires. M. et M^{me} JOLIO-CURIE et PREISWERK ont répété les expériences de FERMI et de ses collaborateurs avec 300 millicuries de radon en présence de glucinium : les périodes obtenues pour le silicium, le fer, le zinc, l'argent et l'iode sont en accord avec les résultats de FERMI. BIERGE et WESTCOTT, du laboratoire CAVENDISH, ont noté les périodes suivantes : Si : 2 min. 5; P : 2 h. 5; F : 8 secondes; Ag : 40 secondes, c'est-à-dire des valeurs très voisines des premiers résultats de FERMI.

M. et M^{me} JOLIO-CURIE et PREISWERK ont souligné une concordance fort intéressante. Le même élément $^{26}_{13}\text{Al}$ doit être obtenu par trois voies différentes :

A l'aide de magnésium et de rayons α



A l'aide de silicium ou de phosphore et de neutrons



S'il en est ainsi, l'élément instable commun des trois réactions nucléaires doit avoir la même période de demi-désintégration : l'accord est assez satisfaisant : 2 min. 45 s. à partir du magnésium, 2 min. 45 s. à 20 s. près, à partir du silicium et 2 min. 30 s. à 3 minutes à partir du phosphore (à côté de la période de trois heures observée par FERMI). La même concordance se retrouve lorsqu'on détermine l'énergie maxima des rayons β qui, dans les trois cas, sont émis par l'élément instable.

Le radioaluminium semble donc bien être le point de convergence de transmutations du magnésium, du silicium et du phosphore (2).

TRANSMUTATIONS RÉALISÉES AVEC DES PHOTONS.

Des particules matérielles, subtiles au point de n'avoir plus qu'une masse négligeable, les photons, peuvent aussi réaliser des transmutations.

CHADWICK, qui a été, avec les CURIE-JOLIO et FERMI, un des pionniers de cette belle série de découvertes, a obtenu (août 1934) des protons en soumettant du deutérium à l'influence des rayons γ du thorium C, ce qui peut constituer une nouvelle méthode de détection de ces rayons.

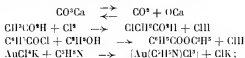
SZILARD et CHALMERS (septembre 1934) ont placé 25 gr. de glucinium

1. D'après des observations très récentes, cet élément serait isotope du proactinium et de l'uranium X_4 ou brevium; son numéro atomique ne serait que 91.

sous le rayonnement γ de 150 milligr. de radium enfermé dans une enveloppe de platine de 1 mm. d'épaisseur; des neutrons sont émis dans ces conditions, car l'ensemble placé dans 100 cm³ d'iodure d'éthyle a permis d'isoler à l'état d'iodure d'argent un iode radioactif (transformation isotopique) de période trente minutes environ. L'intérêt de cette observation est la mise en évidence d'une radioactivité induite à l'extérieur des tubes de radium utilisés dans la pratique hospitalière. On rappellera ici que THIBAUD (août 1933) a montré l'émission de positrons par un tube d'argent contenant un sel de radium, et par l'enveloppe de plomb qui entourait une ampoule contenant du radiothorium; selon les idées de MARIE CURIE la matérialisation d'un photon doit créer simultanément un électron et un positron.

* *

En résumé, c'est une chimie nouvelle qui vient de naître (1). La chimie classique est essentiellement une chimie moléculaire; dans ses réactions des molécules s'associent, se séparent, se déplacent :



l'ionisation de certaines molécules n'empêche pas celles-ci de réagir avec l'ensemble de leurs constituants.

Quelques rares molécules monoatomiques mises à part, la chimie des atomes est surtout la spectrochimie, dont les branches les plus fécondes, à peu de chose près, postérieures à 1920, révèlent les rapports des atomes dans les molécules et la partie externe, électronique, des atomes.

Le réduit central des atomes, le noyau atomique, n'est pas resté inviolable; quelques noyaux : hélium, deutons, protons, tombés à la merci des chercheurs, suffisent pour en attaquer d'autres; la désintégration des plus légers peut être totale (lithium), mais en général on n'enlève au noyau qu'un petit éclat : un neutron, un électron. Dans ce domaine, on a déjà observé tous les types de réactions chimiques : addition, dissociation, substitution; la substitution peut aboutir soit à une perte de masse du noyau ($\text{Co} \rightarrow \text{Mn}$), soit à une véritable intégration ($\text{Mg} \rightarrow \text{Al}$). Il est à remarquer que certains édifices nucléaires : ^1H ; ^2He ; ^{26}Al ; ^{55}Mn apparaissent plus volontiers que d'autres, au cours de transformations variées; l'or ne paraît pas, d'ailleurs, être une de ces combinaisons favorites.

1. Dans les rubriques des périodiques, ces travaux sont classés comme physique nucléaire, car ils sont l'œuvre de laboratoires de physique, mais ils portent l'esprit de la chimie et des chimistes y apportent déjà leur contribution.

Les éléments simples se révèlent en effet comme des combinaisons d'un petit nombre de parties et jamais le plan de la matière n'est apparu plus clairement : d'une part, on y trouve des particules pondérables au sens ordinaire du terme : neutrons, protons, deutons, hélions, aujourd'hui bien connus, auprès desquels on peut encore envisager les équivalents neutres des deutons et des hélions, le constituant universel, en dernière analyse, étant le proton (¹) ; d'autre part, il en émane des particules plus subtiles : électron, positron, photon et peut-être granule des rayons cosmiques ; leur individualité est encore pleine de mystère.

Cette question, qui se renouvelle de semaine en semaine et unit les théories les plus abstraites aux expériences les plus concrètes, aboutit, avec la genèse de radioéléments nouveaux, à un champ d'étude merveilleux. La cause de la radioactivité spontanée, la nature de la radioactivité aberrante du potassium, l'origine des éléments seront peut-être décelées ; il est légitime de chercher, dans des activations de ce genre, l'explication des propriétés thérapeutiques si éphémères de certaines sources minérales qui amènent au jour des éléments issus de roches contenant parfois des quantités considérables de radon ; des phénomènes aussi beaux ayant échappé longtemps aux chercheurs, on est en droit de se demander si l'inconnu ne cache pas des faits plus frappants encore.

La faiblesse des rendements de la chimie nucléaire permet-elle d'envisager des applications prochaines ? On disposera bientôt de faisceaux désintégrant beaucoup plus puissants ; l'utilisation immédiate des radioéléments formés permettra des essais thérapeutiques dont les résultats ne peuvent être soupçonnés et qui seront d'autant plus intéressants que les éléments activés, après une courte vie dans l'organisme, aboutiront à des éléments inoffensifs ; le soufre, le chlore, l'arsenic, l'or irradiés, dont le rayonnement, assez intense, est appréciable plusieurs jours, seront sûrement éprouvés. Les nouveaux radioéléments pourront fournir des rayons γ extrêmement durs. Et que donnera l'application directe d'un faisceau de neutrons, si pénétrant ? La radiothérapie est loin d'avoir épuisé ses possibilités.

Si la notion de progrès continu est compromise dans les affaires humaines, la Science donne le spectacle, aujourd'hui réconfortant, d'une ascension sûre d'elle-même et accélérée. Ayant enfin animé la matière inerte, ne va-t-on pas découvrir une désintégration capable d'amorcer la libération explosive de la réserve inépuisable d'énergie accumulée dans la condensation des noyaux atomiques. Comme le feu, bienfaisante et terrible, cette amorce changerait le sort des hommes.

1. Le proton est-il formé d'un neutron et d'un positron, selon la suggestion de M. et M^{me} CURIE-JOLIOU ou le neutron unit-il un proton et un électron ? La question reste posée.

BIBLIOGRAPHIE

Les travaux exposés dans cette revue ont fait l'objet d'un nombre considérable de mémoires, publiés ou résumés dans les journaux suivants : *Journal de Physique et le Radium*; *Proceedings of the Royal Society*, Series A; *Physical Review*; *Zeitschrift für Physik*. Nous nous bornerons à citer ici quelques mémoires fondamentaux et quelques monographies relatives aux transmutations.

Neutrons et Positrons.

- BOTHE et BECKER. *Zeits. f. Physik*, 1930, **66**, p. 289.
 J. CHADWICK. *Proc. Roy. Soc. A.*, 1932, **136**, p. 692.
 N. FEATHER. *Proc. Roy. Soc. A.*, 1932, **136**, p. 709.
 IRÈNE CURIE et F. JOLIOU. *J. Phys. Rad.*, 1933, **4**, p. 21 et 278, 492, 494.
 IRÈNE CURIE et F. JOLIOU. *L'existence du neutron*. Paris, HERMANN, 1932; *L'électron positif*. Paris, HERMANN, 1934.

Transmutations par hélions.

- IRÈNE CURIE et F. JOLIOU. *C. R.*, 1934, **198**, p. 254; *J. Phys. Rad.*, 1934, **5**, p. 153.

Transmutations par protons.

- J. D. COCKCROFT et E. T. S. WALTON. *Proc. Roy. Soc.*, 1932, **129**, p. 242, 649; **136**, p. 619, **137**, p. 229.
 J. D. COCKCROFT. *J. Phys. Rad.*, 1933, **4**, p. 421.

Transmutations par deutons.

- H. R. CRANE, C. C. LAURITSEN et A. SOLTAN. *C. R.*, 1933, **197**, p. 913.
 C. C. LAURITSEN, H. R. CRANE et W. W. HARPER. *Science*, 1934, **79**, p. 234.

Transmutations par neutrons.

- E. FERMI. *Ric. Scient.*, 1934, **4**, p. 283, 330; *Nature*, 1934, **133**, p. 757 et 898.
 E. FERMI, E. AMALDI, O. D'AGOSTINO, F. RASETTI et E. SEGRE. *Ric. Scient.*, 1934, **4**, p. 452, 652; *Proc. Roy. Soc.*, 1934, **146**, p. 483.
 IRÈNE CURIE, F. JOLIOU et P. PREISWERN. *C. R.*, 1934, **198**, p. 2089.

RAYMOND CHARONNAT.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

PAUL-LOUIS-JEAN-MARIE-RENÉ MOYNIER DE VILLEPOIX

(1851-1934)

MOYNIER DE VILLEPOIX était d'origine génoise par sa grand'mère; son aïeul et son père vécurent à Gênes, alors que le pays était province française; ceux-ci vinrent ensuite se fixer définitivement en Normandie d'où ils étaient originaires et où MOYNIER naquit le 3 juin 1851 à Ponts-et-Marais (Seine-Inférieure).

MOYNIER fit toutes ses études au Lycée de Rouen dont il fut un très brillant élève; il en sortit, en 1870, avec ses deux baccalauréats ès lettres et ès sciences.

Bien qu'ayant un oncle pharmacien à Abbeville, il fit son stage chez un ami de sa famille, BRIAND, pharmacien à la ville d'Eu, continua ses études à l'École supérieure de Pharmacie de Paris, où il obtint, en 1877, la médaille d'or de botanique avec DESMAZIÈRES et fut en même temps lauréat de la Société de Pharmacie de Paris.

Pharmacien de 1^{re} classe le 18 juin 1878, avec une thèse remarquée sur les canaux sécréteurs des végétaux, plus tard licencié ès sciences (24 mai 1888), il devint docteur ès sciences naturelles le 23 janvier 1893, à Paris, avec un excellent travail sur la formation et l'accroissement de la coquille des Mollusques. Il s'était lié avec BEAUREGARD qui fut assistant au Muséum, agrégé à l'École de Pharmacie et dont l'amitié pour MOYNIER ne se démentit jamais.

Ses succès pouvaient faire présager une carrière brillante, mais les circonstances matérielles, le décès prématuré de son oncle, pharmacien à Abbeville, avant qu'il eût terminé ses études, l'obligèrent à reprendre la pharmacie familiale et on peut dire que cette décision malencontreuse fut l'erreur de sa vie. MOYNIER, en effet, continua ses études de sciences naturelles à Paris, en même temps qu'il exerçait à Abbeville, oubliant le vieux précepte : « On ne chasse pas deux lièvres à la fois. »

Sa vie pourrait illustrer le beau discours de notre distingué confrère G. LÉPINE : « Grandeur et misère de notre profession », prononcé récemment au centenaire de la Société de Pharmacie de Bordeaux. Celui-ci a rappelé que SATURNE avait fait don à JANUS d'un double visage; il paraît que nous sommes dignes d'en posséder trois et justement nous aurions maintenant, MOYNIER et moi, l'explication d'une figure qui nous a toujours beaucoup intrigués : l'Homme aux trois Têtes de la maison historique du Passage Gossart, à Amiens, qui doit servir à abriter la Société Linnéenne et le Musée zoologique du Château-d'Eau. Ce ne

peut être qu'un apothicaire aux trois faces : artisan, homme de laboratoire et commerçant.

Artisan : l'ancien apothicaire l'était certainement plus que le pharmacien actuel au stage insuffisant.

Homme de laboratoire : J.-B. DUMAS n'a-t-il pas dit que les origines de la science chimique étaient modestes, qu'elle était sortie de l'atelier du forgeron et du verrier, de la boutique du parfumeur et de l'apothicaire?

Commerçant enfin, tous ceux qui font profession de livrer contre rétribution un produit quelconque, ne le sont-ils pas peu ou prou?

MOYNIER a été homme de laboratoire, les qualités du commerçant lui ont toujours fait défaut et n'en déplaît à ceux qui pensent que l'enseignement commercial, si nécessaire qu'on le croie aujourd'hui, changera cet état de choses; c'est une erreur de faire de la science utilitaire ou appliquée, de la science qui rapporte, c'est la négation du désintéressement allant jusqu'à l'extinction de l'idéal. « Il n'y a rien de plus funeste à la vie de l'Esprit, de plus mortel pour la Science, a dit très justement PIERRE TERMIER, et la réaction contre cette tendance c'est de prêcher le retour à l'idéalisme. »

Lorsqu'il succéda à son oncle à Abbeville, il fut, peu de temps après, nommé conseiller municipal, conservateur du Musée BOUCHER DE PERTHES, il semblait que tout lui souriait; mais il avait hérité de ses ancêtres génois l'indépendance, la combativité. LOUIS XI ne disait-il pas de cette République indisciplinée qu'il désespérait de pacifier : « Les Génois se donnent à moi, moi, je les donne au diable. »

L'indépendance de MOYNIER, son crayon satirique l'exposèrent aux foudres vengeresses de ses concitoyens indignés que leur assemblée ne rencontrât pas en lui le fonctionnaire docile qu'elle croyait avoir choisi. Et lorsqu'il évoquait plus tard ces incidents, il souriait en paraphrasant BEAUMARCHAIS :

« Aux qualités qu'on exige d'un domestique, combien de maîtres connaissez-vous qui fussent dignes d'être valets? »

MOYNIER se vit alors dans la nécessité de vendre son officine; il connut des années difficiles n'ayant pour vivre, chargé de famille, que les maigres appointements de conservateur du Musée, fonction qu'une administration vindicative supprima au moment où il allait avoir droit à une retraite proportionnelle dérisoire.

C'est à l'un des nôtres, intelligence brillante et cultivée, au cœur débordant d'affectuosité, dont le souvenir est resté cher à tous ceux qui ont été ses amis, le professeur A. BON, qu'il dut de ne pas connaître la misère (*).

Grâce à lui et à ses collègues de l'École de Médecine et de Pharmacie, il put trouver à Amiens une situation modeste d'abord, qui s'améliora peu à peu et qui permit ensuite de lui assurer l'indépendance, lors de la création du Laboratoire de Bactériologie dont il fut le premier directeur en 1895. Il fut nommé professeur suppléant de physique et de chimie le 19 décembre 1885, chargé de cours de physiologie le 1^{er} décembre 1896.

Chargé de cours et des travaux pratiques de botanique au P. C. N., le 1^{er} novembre 1897, professeur d'histoire naturelle le 1^{er} mars 1902 à l'École de Médecine et de Pharmacie. Chargé des travaux pratiques de micrographie, d'histologie et d'histoire naturelle, du 1^{er} août 1903, il devint *directeur de l'École de Médecine et de Pharmacie* le 1^{er} juillet 1916, jusqu'à sa mise à la retraite, le 31 octobre 1919, après trente-trois ans de services, puis nommé *directeur honoraire* le 10 novembre 1919.



En 1885, il organisa les Travaux pratiques de Micrographie où sa compétence était indiscutable. Un peu plus tard, il fut chargé d'assurer, sous la direction du professeur PEUGNIEZ, le service de Radiographie et de Radioscopie de l'Hôtel-Dieu d'Amiens, service qu'il dirigea pendant onze ans, de 1895 à 1906, date où ce service fut amélioré et transporté dans un autre local.

Ce ne fut qu'en 1902 que MOYNIER fut nommé à la chaire d'histoire Naturelle qui convenait à ses goûts, à ses aptitudes et à ses connaissances.

L'enseignement de la Botanique, bien antérieur à l'École de Médecine, date de la donation du Jardin du Roi, aujourd'hui *Jardin des Plantes*, à l'Académie d'Amiens par le duc DE CHAULNES, intendant de Picardie. DON ROBBE, le prieur des Feuillants, en fut le premier professeur et, après lui jusqu'à MOYNIER, les titulaires ont tous été médecins, quelques-uns très remarquables, tels que : BARBIER, d'Amiens, le premier directeur de l'École de Médecine, auteur d'un *Traité de Matière médicale* qui remplaça l'ancien traité d'ALIBERT et eut trois éditions; le naturaliste PAUQUY, auteur d'une *Flore de la Somme* très estimée; l'enseignement était surtout destiné aux gens du monde, aux magistrats, aux amateurs locaux, les étudiants y étaient en minorité et les travaux pratiques, en dehors des herborisations, y étaient totalement inconnus.

MOYNIER le créa entièrement. On lui doit non seulement de nombreuses planches murales, tant de Botanique que de Zoologie, mais aussi de nombreuses projections dessinées en noir et en couleurs, des photomicrographies toutes exécutées par lui-même; les préparations microscopiques qui lui ont servi pour ces travaux avaient été préparées à plusieurs exemplaires, en partie de sa main, en partie sous sa direction, par M^{me} MOYNIER DE VILLEPOIX. Elles forment une collection unique qui s'est augmentée d'une série de préparations de drogues végétales. L'ensemble dépasse 700 exemplaires.

La direction du Laboratoire de Bactériologie lui permit de compléter toutes ses préparations par de nombreux dessins sur verre, des photomicrographies qui constituent aujourd'hui, pour ses successeurs à l'École et au Laboratoire de Bactériologie, un ensemble de documents de la plus haute valeur.

Notre collègue, le professeur PEUGNIEZ, lorsqu'il fut nommé professeur d'Anatomie artistique à l'École des Beaux-Arts d'Amiens, après avoir constaté le dénûment du matériel d'enseignement qui était représenté

par une vieille lampe à pétrole servant à éclairer les notes du professeur, faillit refuser cet enseignement; ce fut MOYNIER qui lui proposa sa collaboration et fit pour ce cours près de 1.200 projections de sa main, que chaque samedi il allait projeter, et cela sans aucune rétribution.

L'activité de MOYNIER ne se bornait pas à son enseignement. Pendant vingt-cinq ans, il fut à la tête du Laboratoire de Bactériologie, prit une part active à la lutte contre les maladies contagieuses, contre la diphtérie notamment dont il pratiqua le premier, dans la Somme, les méthodes de diagnostic bactériologique préconisées lors de la découverte du sérum antidiphtérique.

Sa grande culture, son érudition presque universelle, son élocution facile à laquelle la vivacité de son esprit donnait un grand charme, communiquaient à son enseignement très précis une haute valeur.

Secrétaire du Conseil départemental d'Hygiène, il y avait une place prépondérante qui lui permit, pendant la guerre, d'occuper les fonctions d'Inspecteur départemental en remplacement du titulaire mobilisé. Là, il se dépensa sans compter, donnant, en dehors de ses fonctions officielles, sa collaboration active à toutes les œuvres philanthropiques : Secrétaire du Comité d'Assistance aux Tuberculeux de la guerre, il collabora avec l'Armée britannique à l'établissement et à l'organisation de ses nombreux cimetières dans notre Picardie dévastée.

A la longue liste de ses travaux, il faut encore noter la part active qu'il prit à ceux des sociétés locales : Académie d'Amiens, Sociétés Savantes, etc. dont il fut souvent le Président.

On ne peut regretter que, vu les services qu'il a rendus, ses titres honorifiques soient si peu nombreux : la rosette d'Officier de l'Instruction publique, une médaille d'argent du Ministère de l'Intérieur et une vague décoration anglaise pour sa collaboration à l'œuvre des cimetières du front. Jamais on n'a pu surmonter l'ostracisme qui s'est opposé aux nombreuses propositions qui ont été faites pour lui faire obtenir cette Croix de la Légion d'Honneur qu'il avait si hautement méritée et que son aïeul, officier de la Grande Armée, son père, officier du second Empire, avaient tous deux obtenue. Ce fut pour lui une grande déception.

* *

Les qualités de l'homme privé égalaient celles du professeur; n'a-t-il pas tracé de lui un portrait ressemblant dans la lecture qu'il fit à l'Académie d'Amiens : « Le Rêve d'un naturaliste » ?

« Le professeur, dit-il de son héros, est d'un caractère généralement doux, affable et conciliant. Tout au plus lui pourrait-on reprocher de traduire, en quelques traits d'un crayon satirique, les accès d'humeur où le plonge parfois la sottise des hommes, aimant mieux dit-il, comme FIGARO, se hâter d'en rire, de peur d'être obligé d'en pleurer. Peu combatif, d'ailleurs, dépourvu de toute ambition, et — toujours comme FIGARO — paresseux avec délices, il aime à s'isoler, préférant aux vaines agitations de la place publique et aux banalités des conversations mon-

daines, la solitude et le silence de son cabinet où l'attendent ses plus fidèles amis : les livres. Il professe la plus profonde indifférence pour les clans, les coteries, les sectes et les petites églises où se perd l'indépendance, où s'annihile l'individualité. Mais il a, pour toutes les opinions sincères, un égal respect, ayant fait de l'usage de la plus large tolérance à l'égard de ses semblables la règle de sa vie : car la tolérance, répète-t-il souvent, est, envers les autres, le respect de la liberté, la sanction de l'égalité, et le commencement de la fraternité.

« Encore qu'il soit le plus souvent confiné chez lui, sa porte n'en est pas moins largement ouverte à tous ceux à qui il peut rendre un service ou donner un conseil ».

La vie lui a été cruelle ; en 1913, il fut durement frappé dans ses plus chères affections : deux de ses fils lui furent enlevés la même année. Le premier, étudiant en médecine à la Faculté de Médecine de Lille, le second alors qu'il accomplissait son service militaire, au Val-de-Grâce, dans le service du professeur DORTER. A cette dure épreuve vint s'ajouter la guerre où il trouva encore la force de volonté, l'énergie, tout en continuant ses fonctions, de collaborer à toutes les œuvres d'assistance.

Faut-il rappeler qu'aux sombres jours de l'évacuation d'Amiens, grâce à lui et au dévoué secrétaire de l'École de Médecine d'alors, M. DE SAINT-ACHEUL, l'École accueillie par sa voisine, l'École de Rouen, put continuer à fonctionner et que les examens des sessions de juillet et de novembre 1918 y furent subis par nos étudiants avec les professeurs de notre École, sous la présidence de M. le professeur COUTIERE pour la pharmacie et MM. les professeurs DESGREZ et ACHARD pour la médecine ?

Arrivé au soir de sa journée, alors que l'on pouvait espérer qu'il mènerait une vie calme et paisible dans ce manoir familial de Nesle-Normandeuse où il fut si accueillant aux réfugiés d'Amiens lors des tragiques événements de la Semaine Sainte de mars 1918, il prit la résolution de rejoindre son dernier fils à Porto-Uniao, État de Santa Catarina (Brésil) où, il y a deux ans, il eut la douleur de perdre sa compagne qui avait été pendant toute sa vie sa collaboratrice active et dévouée. Il s'est éteint le 8 août dernier dans la chaude atmosphère familiale, auprès de ses enfants et petits-enfants.

Pour ceux qui ont été admis dans son intimité, MOYNIER a été un ami très cher ; pour ses collègues et ses élèves, un maître incontesté, un professeur remarquable dont ils garderont pieusement la mémoire.

C'était pour moi, qui, pendant plus de trente années, ai collaboré avec lui et qu'il désigna pour le remplacer à la direction de l'École de Médecine et de Pharmacie d'Amiens, un devoir de rappeler les étapes de sa brillante carrière, de lui exprimer toute ma vive reconnaissance et d'adresser par delà les mers à son cher fils, à sa bru et à ses petits-enfants, le témoignage de la vive et profonde sympathie de mes collègues et de nos élèves, en même temps que nos condoléances émues et attristées, les assurant de la vive part que nous prenons tous ici à leur grande douleur, qui est notre commune douleur.

M. le professeur PEUGNIEZ, Directeur honoraire de l'École de Médecine et de Pharmacie, qui a pu apprécier son grand talent dans une longue

et féconde collaboration, son inlassable dévouement, eût tracé de cet ami très cher un portrait plus ressemblant, plus éloquent surtout; il n'eût pas été plus sincère. Ce sera ma seule excuse.

F. PANCIER,

Directeur honoraire de l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie d'Amiens.

BIBLIOGRAPHIE

- Quelques mots sur la carrière pharmaceutique.* Abbeville, 1875.
 Sur les canaux sécréteurs des Ombellifères. *Soc. Biol., Soc. Bot. Fr.*, 1878.
 Mémoires sur les canaux sécréteurs, etc. *Ann. Sc. Natur.*, 1878.
 Recherches sur les canaux sécréteurs, etc. *Thèse de pharmacie*, 1878.
 Sur les couleurs toxiques employées pour la coloration des jouets. *Journal des Connaissances médic.*, 1879.
 Sur la prétendue toxicité de la glycine. *Id.*, 1879.
 Sur la présence du chlorure d'étain dans le pain d'épices. *Id.*, 1880.
 Sur l'emploi des couleurs d'aniline pour la marque des sacs destinés à contenir des matières alimentaires. *Id.*, 1887.
L'éclairage Gaz et Electricité. Notes et documents. Abbeville, 1882.
 Les essais d'éclairage électrique à Abbeville en 1883. Abbeville, 1883.
 1800-1900 : Univers et symbole. Énergie et Evolution. Matière et Conscience (en collaboration avec M^{lle} B. ELIE). *Bulletin de la Conf. Scientifique*, 1884.
 Le squalé de mer. *La Nature*, 1885.
 Contribution à l'étude de la Faune de la Vallée de la Somme. *Bull. Soc. Linnéenne*, 1888.
 Le Microscope et les Sciences d'observation. *Id.*, 1889.
 Réfection du test chez l'anolonte. *C. R. Ac. Sc.*, 1890.
 Sur quelques drogues simples d'origine annamite, 1891.
 Accroissement de la coquille d'*Helix aspera*. *C. R. Ac. Sc.*, 1891.
 Réparation de la coquille d'*Helix aspera*. *Bull. Soc. Zoologique*, 1892.
 Formation calcaire des Mollusques. *Mém. Soc. Biol.*, 1892.
 Recherches sur la formation et l'accroissement de la coquille des Mollusques. *Thèse Doct. Sc. naturelles*, Paris, 1893.
Notice sur l'Ecole de Médecine d'Amiens 1800-1895. Amiens, 1895.
La Science et la Foule. Discours de rentrée. Amiens, 1896.
Les écuries d'Augias. Abbeville, 1889.
 Présence du bacille pyocyanique dans les eaux d'alimentation. *Soc. Biologie*, 1899.
 Sur un ostéo-sarcome. *Gaz. méd. de Picardie*, 1899.
La propriété individuelle et collective, 1907.
La poésie dans la Science (discours de réception à l'Académie d'Amiens), 1905.
Correspondance d'un laboureur normand de 1789 à 1790, 1910.
 La comète 1910. *Mémoires. Acad. d'Amiens*, 1910.
 Sommes-nous à l'abri des tremblements de terre? *Bull. Soc. Astron.*, 1910.
 Discours prononcé à l'inauguration du monument E. PRAROND, 1910.
 Un chapitre de l'Histoire de Centule. *Mém. Ac. Amiens*, 1910.
 Un rêve de naturaliste. Récit d'un Etudiant. *Id.*, 1911.
 Un cas de momification (en collaboration avec MM. F. PANCIER et STOECKLIN). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, p. 140-145.

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLI

(1934)

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
L'abréviation (an.) indique que l'article mentionné est l'analyse bibliographique d'un ouvrage nouveau.

| | Pages. | | Pages. |
|---|----------|---|--------|
| A | | Acide phénylacétique dans la graisse | |
| Abaque pour le calcul de la cons- tante d'AMBAUD | 118 | du bacille tuberculeux | 69 |
| Abcès du poulmon simulé par une mycose à <i>Penicillium</i> | 440 | — phénylborique | 191 |
| Ahortifs et apiot | 382 | — phényl-quinoléine-carbonique | 122 |
| Ahri sanitaire | 264 | — picrolonique et métaux alcalins | 436 |
| Acacia Sitcheriana. Gomme | 568 | — salicylique dans la graisse du ba- cille tuberculeux | 69 |
| — Verek. Gomme | 568 | — tyrosine-phosphorique. Synthèse | 55 |
| Académie Léonard de Vinci | 254 | — urique. Accumulation | 121 |
| — royale de Médecine de Belgique | 65 | — —. Dosage dans l'urine | 115 |
| Accidents du travail. Tarif des frais pharmaceutiques | 417 | — —. Dosage | 566 |
| Accoutumance à la cocaïne | 571 | — —. Elimination | 377 |
| Acétone. Méthode à l'— | 114 | — —. Oxydation de l'— — | 374 |
| Acétylcholine. Chlorure d'— | 118 | Acides. Action sur les ferments | 391 |
| Acide acétyloxyaminophénylarsé- nique [Voir : <i>Stovarsol</i>] | 573 | — aminés dans le sang | 503 |
| — allantoïque des Champignons | 441 | — — et cancers de la souris | 446 |
| — anisique du bacille tuberculeux humain | 561 | — barbituriques. Combinaisons avec la spartéine | 373 |
| — arsénieux. Effet inhibé par l'acide borique | 382 | — carboxylés. Complexes halogéno- argentiques | 375 |
| — ascorbique (vitamine C) | 502 | — gras et glycogène | 565 |
| — benzylpyruvique. Condensation | 374 | — phénylbriques substitués | 191 |
| — horique et ac. arsénieux | 382 | Acidité fixe des vins | 114 |
| — —. Une réaction de l'— — | 435 | Acidose et anesthésie | 447 |
| — cinnamique. Esters d'— — | 383 | Acrocephalus Masuiannus | 441 |
| — citrique. Réactions | 114 | Actinomycoses. Traitement | 340 |
| — cyanhydrique et antidotes | 631 | Adanson. MICHEL, voyageur, natura- liste et philosophe | 371 |
| — déhydrocholique | 123 | Adéno-carcinome de la souris | 446 |
| — diacétique. Métabolisme | 54 | Adonis vernalis | 119 |
| — diphenylaminosulfonique | 184 | Adrénaline. Absorption | 634 |
| — filicique | 123 | — et circulation cérébrale | 633 |
| — gérénique | 563 | — et diurèse | 635 |
| — β -gluconique dans un miel | 188 | — et glucose | 636 |
| — glutamique et anémie expérimen- tale | 52 | — —. Hypertension par — | 632 |
| — glycuronique produit dans le scor- but | 54 | — et lactales du sang | 636 |
| — glycyrrhizique chez un <i>Lathyrus</i> | 182 | — et muscle | 637 |
| — iodique et ac. périodique | 436 | — et muscles de l'iris | 636 |
| — 5-iodo-salicylique | 123 | — provoquée par KCl | 446 |
| — lactique. Dosage | 331, 448 | — et spartéine | 62 |
| — lévulnique | 563 | — —. Toxicologie | 115 |
| — malique des myrtilles | 567 | — et utérus | 636 |
| — oxalique du sang | 110 | — virtuelle | 109 |
| — — des végétaux | 189 | Adrénaliniques et spartéine | 190 |
| — β -oxybutyrique | 379 | Adrénalino-sécrétion | 639 |
| — périodique. Dosage | 436 | Affections pulmonaires et injections d'alcool | 444 |
| — —. Action de l'— — | 434 | Afrique du Nord. Congrès pharma- ceutique | 115 |
| | | — occidentale. Copaliers | 440 |
| | | Agglutination sérique des bactéries | 251 |
| | | Agglutinines | 57 |
| | | Agrégation des Facultés | 163 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|---------------|--|------------|
| Agriculture. Emploi des produits toxiques | 28 | Anesthésie et morphine | 505 |
| Air. Influence sur les moisissures | 28 | — par le nembutal | 508 |
| Albumine et pseudo-albumine dans l'urine | 378 | — à la paraaldehyde | 505 |
| Albuminurie des tuberculeux | 378 | — au protoxyde d'azote | 505 |
| Alcaloïdes. Camphocarboxates d'— | 434 | — générale | 444 |
| —, inactivation | 384 | — locale. Cinquantenaire | 188 |
| Alchemilla vulgaris | 42 | Anesthésiques dérivés du salicylate | 510, 542 |
| Alcool et chronaxie | 506 | — locaux | 192 |
| —, injections intraveineuses | 444 | — — et morphine | 572 |
| — trifluoré | 374 | — —, Quotient d'application | 571 |
| Alcools et excitabilité | 506 | Anhydride trifluoroacétique. Hydrogenation | 374 |
| Aldehyde formique. Dosage | 186 | Année thérapeutique | 345 |
| — lévulinique | 563 | Annuaire général de la Pharmacie française (3 ^e édit.) | 162 |
| Aldehydes. Condensation des phénomènes avec les — | 320 | Anogeissus Schimperii (gomme) | 568 |
| Aleurites. Huiles d'— | 269, 370 | Anthelmintique. Un — d'Asie | 72 |
| Alimentation végétale | 621 | Anthelmintiques | 123, 124 |
| Aliments. Protection des — | 69 | Antidotismes aux barbituriques | 568 |
| Alkylamines naphthaléniques | 510 | Antimoine. Fixation de SbO^2H par les acides-alcools | 373, 374 |
| Allemagne. Médecins et pharmaciens de garde | 45 | —, Sels d'— pour la gélification des builes | 269 |
| Allergie au houblon | 444 | —, Thioldérivés de l'— | 129 |
| Allergine et tuberculose | 384 | — trivalent et pentavalent. Distinction | 318 |
| Allium Cepa. Catéchol | 53 | Antinévralgiques du commerce | 627 |
| Allocations familiales | 183 | Antioxydants du beurre | 505 |
| Alsace et Lorraine. Cancer | 187 | Antioxygènes du foie de bœuf | 53 |
| Altération des solutions de chlorhydrate d'héroïne | 189 | — et pommades | 105 |
| Aluminium. Dosage | 185 | Antipyrétiques | 628 |
| Amanites. Intoxications | 190 | Antipyrine. Recherche du pyramidon | 442 |
| — mortelles | 181 | — et chronaxie | 627 |
| Amazakoué | 441 | Antisepsie intestinale | 320 |
| Amazonie brésilienne. Arbres et plantes | 433 | Antiseptiques dérivés de la quino- lème | 187, 256 |
| American pharmaceutical Association. Congrès | 254 | Antitoxine diphtérique chez le singe | 440 |
| Amiante. Filtrés d'— | 115 | Anxiété. Modificateurs | 444 |
| Amidopyrine et fièvre | 628 | Apiol et abortifs | 382 |
| Amines biologiques (an) | 370 | — liquide | 442 |
| Amino-alcools. Esters d'— | 192, 382, 383 | Apiols falsifiés | 442, 568 |
| Amino-2-benzothiazol | 64 | Apomorphine. Action | 122 |
| Amino-ox-hydrindène | 639 | Apothésine | 383 |
| Ammoniac et Légumineuses | 502 | Arachide. Histoire de l'— | 117 |
| — sec et PCl^5 | 375 | — Huile d'— | 117 |
| Ammoniaque et calomel | 117 | Arbutoside chez un <i>Lathyrus</i> | 182 |
| —, Formation d'— | 501 | Ardenne. Eaux des — | 49 |
| —, Influence des vapeurs sur l' <i>Aspergillus</i> | 32 | Argent. Stérilisation des eaux — colloïdal par voie chimique | 438 444 |
| — sanguine | 110 | Argentimétrie des iodures | 114 |
| — urinaire et néphrites | 384 | Arginine Métabolisme | 563 |
| Ammoniogénèse rénale | 110 | Aristolochie de la Guadeloupe | 460 |
| Ammoniorie | 384 | Aristolochia enrystoma | 464 |
| Amylose et néphrite | 378 | Arsenic et thiosulfate Na | 124 |
| Amytal. Recherche | 507 | Arsenicaux anthelmintiques | 124 |
| —, Anesthésie à l'— | 505 | — et trypanosomes | 57, 125 |
| —, Effets dépresseurs | 448 | —, Fixation par les trypanosomes | 126 |
| Analeptiques. Action des — | 63 | Artérol. Pharmacologie | 635 |
| Analgesiques. Combinaisons — | 627 | Arylacétonitriles | 373 |
| Analyses. Laboratoires d'— médicales | 104 | Asiles de la Seine. Internat en pharmacie | 37 |
| Anaphylaxie congénitale | 319 | Asparagine des <i>Lathyrus</i> | 182 |
| —, Fièvre par — | 629 | Aspergillus niger. Développement | 28 |
| —, par voie aérienne | 440 | — repens | 501 |
| — à l'huile de paraffine | 444 | Asperuloside du <i>Coprosma Bux- riana</i> | 443 |
| Anatoxine diphtérique | 437 | Assistance médicale gratuite. Liste des spécialités | 165 |
| Anémie du rat | 564 | Association confraternelle des In- ternes en pharmacie (Paris) | 65, 134 |
| — expérimentale. Traitement | 52 | | |
| — de nutrition | 503 | | |
| Anesthésie par l'évertine | 447 | | |
| — par chloroforme | 446, 447 | | |

| | Pages. |
|---|-------------|
| Association française pour l'avancement des Sciences. | 20 |
| — des Pharmaciens de réserve. 40. | 238 |
| — générale des Syndicats pharmaceutiques de France. | 187 |
| — des Pharmaciens pères de famille nombreuse. | 113 |
| Assurances sociales. | 36, 90, 183 |
| Athanol (Sonnet). | 13 |
| Atophan. Action analgésique. | 628 |
| — Toxicité. | 122 |
| Auto agglutination des hématies. | 438 |
| Auto-agglutinine du sang. | 375 |
| Autorisations officielles de vaccins, sérums et analogues. 87, 88, 180. | 252 |
| Avertine. Anesthésie par l'—. 447. | 505 |
| — Effets dépresseurs. | 448 |
| Avis de concours. 39, 64, 66, 142, 163. | 207 |
| Avitaminoses B et C. | 502 |
| Azote des acides aminés. | 503 |
| Azotémie et urée. | 112 |

B

| | |
|--|----------|
| Bacille de la phléole. | 502 |
| — pyocyane. Numération. | 19 |
| — tuberculeux. Graisse du — — | 69 |
| — — humain. | 503 |
| — typhique et chlorophénols. | 383 |
| Bacilles dans les œufs de cane. | 215 |
| — tuberculeux. Chimie. 502, 503. | 561 |
| Bacillus caryocyanus. | 251 |
| — sporogènes. | 187 |
| Bactéries. Agglutination sérique des — | 251 |
| Bactériophages et ultra-pressions. | 57 |
| Bacterium coli. Numération. | 14, 19 |
| — xylinum. | 252, 215 |
| Bade. Terrains magnésiens et cancer. 116 | |
| Bal de la Pharmacie française. | 21 |
| Ballon d'Alsace. Radio-activité des eaux. 380. | 381 |
| Barbiturates. Colorimétrie. | 507 |
| — Antidotisme aux — | 508 |
| Barbituriques substitués. | 192 |
| — Dosage. | 507 |
| — Perméabilité aux — | 506 |
| — [Voir Amytal, Nembutal, Soneryl, Veronal, etc.] | |
| Barèges. Climatologie. | 380 |
| Basile au Congo belge. | 441 |
| Baumes du Pérou. Les — — du commerce : leur essai. | 209 |
| Baume du Salvador. Analyse. | 219 |
| Bayer-205. | 126, 127 |
| Benzoate-salicylate dans les réactions sériques. | 574 |
| Benzol et organes isolés. | 119 |
| — Paralysie par le — | 634 |
| Benzothiazols. Pharmacodynamie. | 63 |
| Beurre. Antioxydants du — | 505 |
| — Carotène et vitamine A. | 503, 505 |
| — de vache. Composition. | 109 |
| Beurre de cacao. Falsifications. | 435 |
| — d'Illipé. | 118 |
| Beurres. Bactériologie des — | 319 |
| Bibliothèques pour enfants. | 191 |
| Bicarbonate de soude et sel de Vichy. 35 | |

| | |
|--|----------|
| Bicyclettes. Eclairage des — | 196 |
| Bilan acido-basique urinaire. | 378 |
| Bile. Sécrétion. | 123 |
| — et sécrétions internes. | 637 |
| — et vitamine D. | 562 |
| — de tubage duodénal. | 375 |
| Billets de banque. Remboursement. 35 | |
| Biocolloïdologie. Traité de — | 102 |
| Biologie. Introduction chimique à la — générale (an.). | 557 |
| Bismuth. Dosage et élimination dans l'organisme. | 115 |
| Blanc d'œuf et dermatite. | 55 |
| Blastomycoses. Traitement. | 339 |
| Blé. Soufre et phosphore du — | 442 |
| — Calandre du — | 193 |
| Bleu de méthylène et arsenicaux trypanocides. | 125, 126 |
| — — Décoloration. | 566 |
| — — antidote de CO et des cyanures. | 30 |
| — — et consommation d'oxygène. | 630 |
| — — et oxydations. | 464 |
| — — Réduction du — — | 110 |
| Bois. Pyrogénéation et constituants des — | 106 |
| — d'Inde. Essence dite de — — | 189 |
| Borate de soude. Action sur les cyanures. | 436 |
| Bore et maladie de Basedow. | 444 |
| Bouillons vaccins. Autorisations. | 252 |
| Bourbon-Lancy. Station thermale. | 182 |
| Bourses de M. le Dr G. Roussel. | 114 |
| Bradycardie par digitaliques. | 58, 59 |
| Brassica chinensis pour l'adsorption de la vitamine B ₁ | 56 |
| Brevet spécial des chirurgiens. | 47 |
| Brome. Rôle biologique. | 112 |
| Brucelloses humaines. | 439 |
| Brucine et muscle. | 575 |
| Bruxelles. Exposition de 1935 et Congrès international de Pharmacie. 211 | |
| Butyl-N-éthylmalonylurée. | 338, 444 |
| — et excitabilité. | 506, 507 |

C

| | |
|--|--------|
| Cacao. Dégâts causés au — | 569 |
| Cacodylate de sodium. Essais. | 21 |
| — — Toxicité. | 124 |
| Cadavres. Conservation des — | 44 |
| Café de l'Ouhangui Chari. | 105 |
| Caféiers de Madagascar. | 441 |
| Caféine. Actions vasculaires. | 61 |
| — et cœur de poulet. | 119 |
| — et muscle strié. | 119 |
| — et novocaïne. | 571 |
| — Pharmacodynamie. | 120 |
| — Toxicité. | 120 |
| Caisse nationale des sciences. | 45 |
| Calandre du blé. | 193 |
| Calcio-coramine. | 63 |
| Calcium et cocaïne. | 511 |
| — et vitamine D. | 51, 52 |
| — sanguin. | 109 |
| Calomel. Action des bases. | 117 |
| Camomille allemande. | 432 |
| Camphocarbonates. Solubilité. | 373 |
| — d'alcaloïdes. | 434 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|----------|--|-----------------|
| Camphosulfonate d'or | 128 | Chlorhydrate d'orthoxyquinoline. . . | 187 |
| Camphre et ses dérivés | 316 | Chlorocruorine cristallisée. | 377 |
| Canalisations d'eaux | 318 | Chloroforme et excitabilité | 446 |
| Cancer. Maisons à — | 187, 627 | — et acide | 447 |
| — Mortalité par — | 187 | Chlorophénols | 383 |
| — Problème du — | 499 | Chlorure d'acétylcholine | 118 |
| — et terrains magnétiques. | 186, 187 | — d'antimoine, réactif de la vita- | |
| Cancers animaux. | 627 | mine A. | 55 |
| — de la souris | 446 | — de haryum et intestin | 59 |
| Cannabitol. | 575 | — d'or et intestin. | 128 |
| Canne à sucre. Industrie | 569 | —, Pharmacologie. | 255 |
| —, Papillon piqueur. | 569 | Chlorures. Microdosage. | 184 |
| Caoutchouc non vulcanisé. | 569 | Chlorurie et spartéine. | 62 |
| — manufacturé. Examen et conser- | | Cholécystites. Diagnostie. | 375 |
| vation | 107 | Cholécystographie rapide. | 112 |
| Capsules surrénales. Le carotène | | Cholérèse. | 123 |
| des — | 109 | Cholestérol et lipides des rats. | 562 |
| Carbone. Microdosage. | 567 | Chronaxie | 505, 516, 627 |
| — organique des eaux. | 112 | —, La — | 118 |
| Carburant. Intoxication par — | 626 | Cidre de thé, à Java | 214 |
| Cardiazol et coramine | 62 | Cinchophène et acide urique | 121 |
| — et paraldéhyde. | 509 | —, Lésions hépatiques | 628 |
| Carence en celluloses. | 112 | —, [Voir aussi : <i>Atophan</i>]. | |
| — en magnésium. | 55 | Cinqtenantaire de l'anesthésie locale. | 188 |
| Carotène. Le — | 109 | — de l'Institut de Pharmacie A. Gu- | |
| —, Sa destinée. | 109 | KINET | 256 |
| — dans le beurre | 503, 505 | Circulation et dionine. | 574 |
| —, Formule | 563 | — et salyrgan. | 120 |
| —, Stabilité | 504 | —, cérébrale et adrénaline | 633 |
| Carotinoïdes des fruits | 502 | —, coronaire | 61, 63, 64, 638 |
| Cascara sagrada. Matières grasses. | 442 | Climatologie de Barèges. | 380 |
| Caseïne. Diépéide de la — | 505 | — dans les études pharmaceutiques. | 380 |
| Catéchol de l'oignon | 513 | Climato-pathologie | 438 |
| Catgut. Industrie du — | 513 | Clinique et météorologie | 58 |
| Cay ngüt. | 75 | Coagulation du sang | 121 |
| Cây trun. | 73 | Cohalt dans l'organisme. | 255 |
| Celastrus scandens. | 188 | —, Séparation du — | 183 |
| Cellule photo-électrique. | 502 | Cohra. Venin de — | 190, 446 |
| Cellules compte-microbes. 152, 236, 114 | | Coca. Teneur en alcaloïdes | 577, 645 |
| Celluloses. Carence en — | 112 | Cocaine. Accoutumance | 571 |
| Centenaire de MENDÈLÈEV | 44 | — dans l'organisme. | 572 |
| — de la Société de Pharmacie de | | —, Activité des solutions. | 321 |
| Bordeaux. | 95, 208 | — contre barbiturates. | 508 |
| Céphalées d'origine nasale | 190 | — et calcium | 511 |
| Cérium. Gazométrie. | 116 | —, Conservation après stérilisation | |
| Cétosa. Etudes sur la — | 502 | — | 468, 517 |
| Chaleur sèche chez l'homme. | 56 | — et démence précoce | 438 |
| Champignons. Acide allantoïque. | 441 | — et faradisation. | 510 |
| —, Intoxications | 190 | — et intestin. | 512 |
| —, Formation de NHP | 504 | — et reflexes vaso-moteurs. | 510 |
| Charançon. Le —, le datura et la loi. 193 | | —, Sensibilité des grenouilles. 509, 510 | |
| Chat ratier à Lyon | 437 | Codéine. Méthochlorure. | 573 |
| Chavicol cristallisé | 189 | Coefficient de MAILLARD. | 446 |
| Chiens parathyroïdoprives | 56 | Cœur et quinidine. | 62 |
| Chili. Convention de l'iode | 95 | — et thyroxine | 121 |
| Chimie. Pour comprendre la — mo- | | — artificiel et réponse aux drogues. | 59 |
| derne (an.) | 623 | — isolé et antifibrillaires. | 64 |
| — biologique. Travaux pratiques | | Cœurs de poulet et caféine | 119 |
| complémentaires. | 112, 166 | Colfea canephora. | 105 |
| — meunière | 114 | Coiffures. Pratiques nocives. | 431 |
| — organique biologique (an.) | 557 | Colchicine. Action (I et II) | 382 |
| Chimiothérapie. Manuel de — (an.) | 432 | Colibacilles. Congrès de la — | 111 |
| — du <i>Trypanosoma congolense</i> | 57 | Collargol. Essais | 114 |
| Chine. Thérapeutique en — | 444 | Colletotrichum circinans, maladie de | |
| Chiriri (gomme) | 568 | l'oignon. | 51 |
| Chirurgiens. Brevet spécial. | 47 | Colloïdes. Solutions de — | 660 |
| Chloral hydraté et narcose | 505 | Colonies. Exercice de la pharmacie à | |
| Chlore. Néphélométrie | 185 | Madagascar. | 33 |
| Chlorhydrate de cocaïne. Activité des | | — à la Guadeloupe. | 46 |
| solutions | 324 | — microhiennes. Numération. | 7, 78 |
| — de 6-méthyl-8-oxyquinoline. | 187 | Colorimétrie de l'aluminium. | 185 |

| | Pages. |
|--|-------------------|
| Colorimétrie des barbiturates. | 507 |
| — du cuivre. | 318 |
| — de l'iode sa-guin. | 184 |
| — d s n i r a t e s | 184 |
| — de H ² S, des sulfures, etc. | 435 |
| Colportage en pharmacie. | 25, 79, 97 |
| Combretum leucanthum. Gomme de — | 568 |
| Comité central de l'opium. | 188 |
| — national de Défense contre les stupéfiants. | 1, 59 |
| — des plantes médicinales en Belgique. | 45 |
| Commandeurs de la Légion d'honneur. | 64, 110, 160, 254 |
| Commission du Formulaire pharmaceutique militaire. | 92 |
| — permanente des spécialités pour l'Assistance médicale gratuite. 163, 165 | |
| — des sérums. | 65, 257 |
| — du tarif des frais médicaux et pharmaceutiques. | 117 |
| — technique permanente du Ministère de l'Agriculture. | 42 |
| — tripartite supérieure des soins médicaux. | 45 |
| Compétences professionnelles. | 190 |
| Complexes halogéno-argentiques. | 375 |
| Composés polyhydroxylés et acide périodique. | 434 |
| Compte-microbes. | 152, 236, 414 |
| Concours de l'Internat en pharmacie des Asiles de la Seine. | 37 |
| — — des Hôpitaux de Paris. | 164 |
| — — des Hospices civils de Rouen. | 207 |
| — d'admission à l'Ecole du Service de Santé militaire. | 66 |
| — de pharmacien chimiste du Service de Santé militaire. | 66 |
| — de professeur suppléant à l'Ecole d'Amiens. | 39 |
| — — de Clermont-Ferrand. | 40 |
| — — de Limoges. | 163 |
| — — de Nantes. | 39 |
| — — de Rennes. | 38, 163 |
| Conférence de Londres pour la standardisation des vitamines. | 210 |
| Congo. Alimentation végétale. | 621 |
| — Labiées à essences. | 441 |
| Congrès de l'A. F. A. S. | 20 |
| — LXXXII* — de l'American Pharmaceutical Association. | 248 |
| — de la colibacillose et des infections intestinales. | 111 |
| — international de Chimie pure et appliquée. | 92, 111 |
| — de la panification. | 110 |
| — pharmaceutique de l'Afrique du Nord (Tunis, mars 1934). | 115 |
| — international de Pharmacie en 1935. | 211 |
| — de Pharmacie, à Nice. | 37, 73 |
| — des Sociétés savantes. | 213 |
| — technique et chimique des Industries agricoles. | 94 |
| — français de Thérapeutique (an.). | 559 |
| Conseils de prud'hommes. Médailles d'honneur. | 185 |
| — des Universités. Adjonction des étudiants. | 67 |
| Conseil supérieur de la Recherche scientifique. | 257 |

| | Pages. |
|--|------------|
| Conseillers du Commerce extérieur de la France. | 42 |
| — des métiers. | 190 |
| Conservation des poudres d'organes. | 143 |
| Consommation d'oxygène. 34, 508, 630 | |
| Constante d'AMBROND. | 118 |
| Contre-éville. Eaux de —. | 49 |
| Convallatoxine. Dosage clinique. | 61 |
| Convulsivants. Poisons —. | 576 |
| Copaifera Ehie. | 441 |
| — Guiboustiana. | 440 |
| Copahiers de l'A. O. F. | 440 |
| Coprah des Iles Fidji. | 369 |
| Copro-ma Baueriana. | 443 |
| Coramine et cardiazol. | 62 |
| Corde à catguts. | 513 |
| Cordia bentamensis. | 75 |
| Cornée. Anesthésiques de la —. | 572 |
| Coronaires. Dilatateurs des —. | 61, 63, 64 |
| Corps humains Conservation des —. | 44 |
| Cortex optique et strychnine. | 575 |
| Corynanthine. | 142 |
| Courtillères. Destruction par le phosphore de zinc. | 116 |
| Créatine. Production. | 565 |
| Créatine. Production. | 565 |
| Créatininémie. | 190 |
| Crèmes de toilette. Formulaire des —. | 24, 50 |
| Crevettes d'Indochine. | 57 |
| Crise des métiers. | 190 |
| Croissance et arginine. | 565 |
| — et homocystine. | 561 |
| — et composés du soufre. | 111 |
| Croix des services militaires volontaires. | 185 |
| Crustacés. Excitabilité. | 416 |
| Cryptostegia madagascariensis. | 571 |
| Cuivre. Dosage colorimétrique. | 318 |
| —, azométrie. | 116 |
| — dans l'eau distillée de laurier-cerise. | 117 |
| — dans les urines. | 378 |
| Cultures tropicales (an.). | 623 |
| Curare et nerf. | 575 |
| Cyano-argentimétrie. | 114 |
| Cyanure de benzyle. Condensation avec l'acide benzylpyruvique. | 374 |
| — de mercure et gonococcie. | 186 |
| Cyanures. Bleu de méthylène, antidote des —. | 30 |
| — et sucres réducteurs. | 436 |
| — et thyroïde. | 631 |
| Cycle menstruel et métabolisme basal. | 319 |
| Cyclohexanol. Esters de —. | 434 |
| Cystine et homocystine. | 561 |
| — et poudres d'organes. | 443 |
| — des protéines. | 56 |

D

| | |
|---|-----|
| Darmons. | 626 |
| Datura et charançons. | 193 |
| Décholine. | 123 |
| Décoloration dans la réaction de GRAM. | 626 |
| — du bleu de méthylène par le lait et les tissus. | 566 |

| | Pages. |
|--|------------|
| Décret et arrêté du 10 février 1934, relatif aux Conseils des Universités. | 67 |
| — du 27 février 1934, autorisant des produits biologiques. | 87 |
| — du 15 mars 1934, autorisant des produits biologiques. | 88 |
| — du 3 juin 1934, autorisant des sérums et vaccins. | 180 |
| — du 30 juillet 1934, autorisant des sérums et vaccins. | 181 |
| — du 9 juin 1934, concernant les médecins, pharmaciens, sages-femmes, etc. | 155 |
| — du 15 juin 1934, sur les sérums thérapeutiques. | 154 |
| — du 29 juin 1934, sur l'inspection des pharmacies. | 157 |
| — du 19 juillet 1934, instituant la taxe unique. | 173 |
| — du 9 septembre 1934, sur la vérification et le contrôle des thermomètres médicaux. | 204 |
| — du 7 novembre 1931, autorisant des produits biologiques. | 252 |
| Défense passive contre les attaques aériennes. | 117 |
| Déhydrocholate de soude. | 123 |
| Démence précoce. | 438 |
| Dents. Composition chimique. | 504 |
| Dépresseurs respiratoires. | 448 |
| Dermatite par le blanc d'œuf. | 55 |
| Déséquilibre alimentaire. | 502 |
| — des farines. | 176 |
| Detarium Chevallieri. | 441 |
| Diabète. Insuline huileuse. | 574 |
| — rénal et glycurie. | 574 |
| Diarrhées et pommes crues. | 443 |
| Diathermie. Epreuve de la mort réelle. | 319 |
| Diatraea. Papillon piqueur de la canne à sucre. | 569 |
| Didiérocées. Les — (an.). | 625 |
| Diète aux pommes crues. | 443 |
| Diététique et hydrates de C. | 563 |
| Diéthylaminol-éthanol. Ses esters. | 382 |
| Diéthylamin o-undécylamino-méthoxyquinoléine. | 628 |
| Dietotiques. | 377 |
| Digalène Roche. | 59 |
| Digitale. (La —) | 253 |
| — Dosage biologique. | 59 |
| — Glucosides. | 60 |
| — et sels minéraux. | 60 |
| — Substances mucoides. | 59 |
| Digitales. Pharmacographie. | 280, 347 |
| Digitoline ou digitoxine? | 208 |
| — cristallisée. Pureté. | 193 |
| Digitales et Ba Cl ⁺ . | 59 |
| — et bradycardie. | 58, 59 |
| — Essai physiologique. | 161 |
| Digitalis ambigua. | 351 |
| — lanata. | 281, 347 |
| — lutea. | 347 |
| Digitoxine. Digitaline ou —? | 208 |
| — et muscle cardiaque. | 60 |
| Dihydroéugénol. Dérivés du —. | 383 |
| Dihydroxyacétone et CNH. | 631 |
| 3-4-dihydroxybenzène (catéchol). | 53 |
| Dilatateurs des coronaires. | 61, 63, 64 |
| α - α -dilaureine. | 118 |
| Dilauro- β -azélaïne. | 118 |

| | Pages. |
|--|---|
| Diméthylamino-phényldiméthyl-pyrazolone. | 328 |
| Diner annuel du B. S. P. | 241 |
| Dinitro- α -naphtol. | 630 |
| Dinitrophénol 1-2-4. | 629, 630 |
| Dinitrophénylhydrazine pour le dosage de la santonine. | 113 |
| Dionine et circulation. | 574 |
| Dipeptide phosphorique de la caséine. | 505 |
| Dispense de la licence en vue du doctorat. | 19 |
| Disques d'accompagnement. | 214 |
| Distinctions honorifiques. | 18, 37, 64, 92, 110, 138, 160, 185, 207, 236, 254 |
| Distomose hépatique des ruminants. | 187 |
| Diurèse et éphédrine. | 635 |
| — par déhydrocholate. | 123 |
| — par les digitales. | 60 |
| — et hypnotiques. | 309 |
| Docteurs en pharmacie. Groupement des —. | 44, 66, 94, 116, 142, 165, 239, 258 |
| Doctorat ès sciences. Arrêté. | 19 |
| Droguerie. Syndicat général de la — française. | 66 |
| Drogues. Falsifications des — et lumière U.-V. | 104 |
| — égyptiennes. | 433 |
| Droit de réponse. | 119 |
| Dyspepsies et injections de lait. | 190 |

E

| | |
|--|----------|
| Eau de Cologne à 60°. | 263 |
| Eau lourde (Revue). | 144 |
| Eaux. Microdosage du C organique. | 112 |
| — Cuivre dans les — douces. | 318 |
| — d'alimentation et cancer. | 186, 187 |
| — des Ardennes. | 49 |
| — Production de nitrites. | 381 |
| — Stérilisation par l'argent. | 438 |
| — du Ballon d'Alsace. | 380, 381 |
| — de Saint-Sauveur. | 380 |
| — minérales. Pouvoir protecteur et zymosthénique. | 380 |
| — de Contrexéville. | 49 |
| — de Plombières. | 381 |
| — d'Uriage et rhumatisme. | 381 |
| — Taxe unique. | 173 |
| — potables. Parvianalyse. | 432 |
| — sulfatées calciques et pression artérielle. | 380 |
| Eau distillée de laurier-cerise. Présence de cuivre. | 117 |
| Echanges aqueux. | 628, 629 |
| Eclairage des bicyclettes. | 196 |
| Ecole de Médecine et de Pharmacie d'Amiens. | 39 |
| — de Clermont-Ferrand. | 40 |
| — de Limoges. Avis de concours. | 163 |
| — de Nantes. Concours. | 39 |
| — Avis de concours. | 64 |
| — de Rennes. Concours. | 38 |
| — Avis de concours. | 163 |
| — pratique des Hautes-Etudes. | 21 |
| Effet anionique. | 391 |
| Egypte. Pharmacognosie. | 433 |
| — Mortalité par cancer. | 187 |

| | Pages. |
|--|----------|
| Embélène, anthelmintique | 123 |
| Embryologie végétale (<i>an.</i>) | 624 |
| Emétiques. Formation des — | 373 |
| Emétique d'aniline | 126 |
| Emotion et choc humoral | 376 |
| Emulsion d' <i>Hydnocarpus</i> | 445 |
| Entorse. Guérison | 167 |
| Ephédrine et circulation coronaire | 638 |
| — et diurèse | 635 |
| — . Métabolisme | 639 |
| — . Pharmacologie | 632 |
| — et théocine | 639 |
| Equilibre alimentaire | 377 |
| Ergostérol irradié. Doses excessives | 54 |
| — et parathyroïdes | 53 |
| Ergot et ses préparations | 118 |
| Ergotamine. Inversion par l'adrénaline | 632 |
| Erythroquinine. Réaction de l' — | 380, 437 |
| Espagne. Bibliothèques pour enfants | 194 |
| Essai biologique (règles générales) | 145 |
| — physiologique des digitales | 161 |
| Essence de bay | 188, 189 |
| — de bergamote. Nouvelles applications | 261 |
| — de géranium | 569 |
| — de <i>Pimenta acris</i> | 189 |
| Esters d'acino-alcools | 382, 383 |
| Etats-Unis. Ne m'embrassez pas | 191 |
| — . Inauguration de l'Institut de Pharmacie | 248 |
| Ether et démence précoce | 438 |
| — et sonéryl | 444 |
| Ethers-oxydes du phénylacétyl-carbinol | 374 |
| Ethers tricerésyphosphoriques | 320 |
| Ethylène-N-N bisvénal | 192 |
| Etimoé (ou nomatou) | 441 |
| Etiollement des feuilles | 442 |
| Etudiants. Adjonction aux Conseils des Universités | 67 |
| — . Réduction des — en Allemagne | 260 |
| Eugénol de l'essence de bay | 189 |
| Excitabilité nerveuse | 506 |
| — et chloroforme | 446 |
| Expertise. La normalisation et l' — chimique | 567 |
| Explications simplistes. Danger des — | 111 |
| Exposition de la sécurité et du feu | 188 |
| Extraits. Plantes médicinales et leurs — | 254 |
| — lipidiques injectables. Autorisations | 273 |
| — d'organes | 570 |
| Extrait fluide de quinquina | 449 |
| — pituitaire et pression sanguine | 63, 64 |
| — — et utérus | 636 |

F

| | |
|--|-----|
| Facultés et syndicalisme | 169 |
| — . Agrégation des — | 163 |
| Faculté libre de Médecine et de Pharmacie de Lille | 207 |
| — de Médecine de Montpellier. Honorariat | 207 |

| | Pages. |
|--|----------|
| Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille. Transformation de chaire | 207 |
| — de Pharmacie de Paris. Mutation de professeur | 186 |
| — — . Professeur honoraire | 186 |
| — — . Prix de la — — — | 255 |
| — — . Enseignement complémentaire d'optique | 133 |
| — — . Travaux complémentaires de Chimie biologique | 112, 166 |
| — — de Strasbourg. Honorariat | 20 |
| — — . Transfert de chaire | 113 |
| — — . Nomination | 238 |
| Faradisation et cocaïne | 510 |
| Farakaya (gomme) | 568 |
| Farines. Micro-colorimétrie | 117 |
| — . Déséquilibre des — | 176 |
| — . Valeur boulangère | 440 |
| Fécondation artificielle | 262 |
| Fécule de pomme de terre. Ether phosphorique | 377 |
| Fédération internationale pharmaceutique | 211 |
| — — des plantes médicinales, aromatiques, etc. | 110, 145 |
| Femme. Lipides des globules blancs | 504 |
| Fer et anémie | 503 |
| — . Séparation du — | 183 |
| Ferments. Activité des — et effet anionique | 391 |
| Fenilles. Zinc dans les — étolées | 442 |
| Fidji. Coprah des îles — | 569 |
| Fèvre provoquée | 628 |
| — ondulante. Hémostase | 187 |
| — — et méline | 319 |
| — — . Formes chez l'homme | 439 |
| Films de propagande antivénérienne | 36 |
| Filtres d'amiante | 115 |
| Floridoside des Floridées | 442 |
| Fluor. Dosage du — | 184 |
| Fluorescence de certaines piquettes | 110 |
| Fluorose des zones phosphatées | 626 |
| Fluorures et composition des dents et des os | 504 |
| Fluorure de triphénylétain | 184 |
| Fœtus. Chimie du — | 562 |
| Fois. Héparine | 365 |
| — . Lésions hépatiques par médicaments | 628 |
| — . Pouvoir réducteur | 110 |
| — . Protection du — | 377 |
| — de bœuf. Stérols du — — | 53 |
| Folliculine. Préparations de — | 442 |
| Formol. Dosage du — | 186 |
| — . Influence sur l' <i>Aspergillus niger</i> | 30 |
| Formulaire ASTIER (6 ^e édition) | 70 |
| — de parfumerie, tome II | 24, 50 |
| — pharmacentique des Hôpitaux militaires. Commission | 92 |
| — des Pharmaciens français | 104 |
| Fourneau-309 | 126, 127 |
| — 915 | 628 |
| Frais de visite des pharmaciens inspecteurs | 209 |
| Furfurol. Intoxication par — | 362 |

G

| | |
|--|-----|
| Galactose. Glycogène formé | 502 |
| Gamme-étalon pour nesslerisation | 113 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|----------|---|---------------|
| Garde dominicale et nocturne des pharmaciens en Allemagne | 45 | Hématies. Auto-agglutination . . . | 438 |
| Gazométrie. Dosages par — (I et II) | 116 | Hémoculture et fièvre ondulante . | 187 |
| Géification des huiles d'Aleurites . | 269 | Hémoglobine. Dosage | 503 |
| Geranium pratense | 257 | Hémolyse. Etude de l'— | 102 |
| — silvaticum | 257 | — par le groupe de l'acide filicique. | 123 |
| — Essence de — | 569 | Héparine (I, II et III). | 565 |
| Gestation. Vomissements graves . . | 446 | Hépatosplenographie | 190 |
| Glandes. — [Voir : Hypophyse, Parathyroïdes, Surrénale, Thyroïde]. . | | Herboristerie. Projet d'un guide d'— | 148 |
| Globules blancs. Lipides | 504 | Hermophényl. Solution injectable . . | 346 |
| Glucides. Utilisation des — | 377 | Héroïne. Altération | 189 |
| — des Lathyrus | 182 | Hétérosides Extraction | 113 |
| Gluco-alcaloïdes. Synthèse | 434 | Hexylrésorcinol. Dérivé soluble . . | 256 |
| Glucosate de calcium. Action cardiaque | 62 | Histamine comme vaso-dilatateur . . | 63 |
| Glucose. Action antidotique | 634 | Histoire de la Pharmacie | 165 |
| — et adrénaline | 636 | Homéopathie et homéopathes | 570 |
| — Dosage dans l'urine | 378 | — et assurances sociales | 90 |
| — Formation de glycogène | 502, 185 | Homocystine et croissance | 561 |
| — sanguin. Dosage | 185 | Hôpitaux de Nîmes. Avis de concours | 207 |
| Glucosides cardiotoniques | 61, 205 | — de Paris. Internat. | 164 |
| Glutathion et croissance | 111 | — — Prix de l'Internat | 140 |
| — des poudres d'organes | 443 | — — Association des internes | 134 |
| Glycémie. Etude de la — | 371 | Hordénine (sulfate). | 228 |
| — et sparteïne | 62 | Hormone antéhypophysaire | 111 |
| Glycérophosphates. Mercurimétrie . | 113 | — cortico-surrénale | 632 |
| Glycéro-phosphomolybdates | 117 | — parathyroïdienne. Dosage | 436 |
| Glycolle uni à l'acide urique | 374 | Hormones et vitamines | 112 |
| Glycogène. Formation | 502, 565 | — — Hypophysaires génitales | 379 |
| — Repartition chez le rat | 635 | Hospices civils de Rouen. Internat en pharmacie | 207 |
| Glycurie et diabète rénal | 574 | Houblon. Allergie au — | 445 |
| Gold Coast. Karita | 570 | Huiles. Tension superficielle | 109 |
| Gommes du Niger | 568 | — d'Aleurites. Géification | 269 |
| Gonococcie. Cyanure de mercure . . | 186 | — — de l'Empire britannique | 570 |
| Gonocoque. Septicémie à — | 439 | — chaulmoogriques | 641 |
| Gono-vaccin et température chez l'homme | 439 | — essentielles. Plantes du Congo à — | 441 |
| Graisse du bacille tuberculeux . . . | 69 | — solidifiées | 103 |
| Graisses. Rôle alimentaire | 375 | — de toung | 269, 570 |
| Grande-Bretagne. Loi sur la pharmacie | 46 | Huile d'arachide | 117 |
| — Société de Pharmacie | 210 | — d'olive. Vitamines | 272 |
| Gravitol. Action antiépileptique . . | 64 | — de paraffine. Anaphylaxie | 144 |
| Gravure sur bois | 69 | — de ricin. Oxydation de l'— | 109 |
| Grenouilles et cocaïne | 509, 510 | Hydantoïnes 5,5' substituées | 191 |
| — Variations du nerf | 509 | Hydnocarpus anthelmintica | 641 |
| Grindelia robusta. Morphologie . . . | 265 | — Wightiana | 445, 641 |
| Grossesse. La — et ses anomalies (an.) | 51 | Hydratation hépatique pendant la fièvre | 628 |
| — Diagnostic précoce | 378, 379 | Hydrate d'amylène, dépressueur . . | 448 |
| — Diagnostic par l'urine | 379 | — de chloral et narcose | 505 |
| Groupes sanguins et agglutination . | 57 | Hydrates de carbone et facteur diététique | 564 |
| Groupement des Docteurs en pharmacie des Universités de France 44, 66, 94, 116, 142, 165, 239, 258 | | Hydrazine et gazométrie | 116 |
| Gnacros | 464 | Hydrémie et eau de Vitell | 380 |
| Guadeloupe. Aristoloche de la — . . | 460 | Hydrocarbures colorés | 560 |
| — Exercice de la pharmacie | 46 | Hydrogène sulfuré. Dosage | 435 |
| Guide international d'Herboristerie (projet) | 148 | Hydrologie expérimentale | 47 |
| Guimauve. Pharmacologie | 141 | — dans les études pharmaceutiques. | 380 |
| | | Hydroquinone. Sensibilité à l'— . . . | 382 |
| | | Hygiène des peintres | 58 |
| | | Hypercholestérolémie hormonale . . | 379 |
| | | Hyperglycémie adrénalinique | 62 |
| | | — asphyxique | 62 |
| | | Hypertension et nitrate de Bi. . . . | 64 |
| | | — par adrénaline | 632 |
| | | — réflexe par nitrite d'amyle | 63 |
| | | Hyperthermie provoquée | 628, 629, 630 |
| | | Hyperthyroïdisme | 384 |
| | | Hypnotiques barbituriques | 508 |
| | | Hypobromites. Gazométrie | 116 |
| | | Hypoglycémie alimentaire | 111 |

H

| | |
|--------------------------------------|-----|
| Hadida | 97 |
| Harkous | 96 |
| Haschich. Action du — | 575 |
| — et démence précoce | 438 |
| Havre. Lutte contre le rat | 437 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|----------|---|----------|
| Hypophosphatémie et rachitisme. | 437 | Intoxications saturnines | 260 |
| Hypophosphites. Dosage | 436 | Iode du Chili. | 95 |
| — Carac érisation | 437 | — Dosage de l'— | 114, 436 |
| Hypophyse. Hormone du lobe antérieur. | 411, 379 | — Microdosage dans le sang. | 184 |
| — et diurèse | 421 | — fixé par les teintures | 118 |
| — Lobe postérieur. | 638 | Iodobismutol | 127, 128 |
| — (Voir : <i>Extrait pituitaire</i>) | 63, 64 | Iodohismuthate de quinine. Dosage. | 114 |
| Hypophysine et bile | 123 | — de sodium | 127, 128 |
| — et thécine. | 639 | Iodosthiuante d'antipyrine | 318 |
| Hyposulfites. Colorimétrie | 435 | Iodures Dosage direct | 114 |
| Hyposulfite et croissance | 414 | Iodure de potassium. Pour corriger la saveur de l'— | 262 |
| — (Voir aussi : <i>Thiosulfate</i>) | 424 | Ion phosphorique. Elimination. | 115 |
| — de soude et HCN | 631 | Iris. Muscles de l'— et adrénaline. | 636 |
| | | Iso-agglutination et groupes sanguins. | 37 |
| | | Italie. Loi sur la pharmacie. | 303 |
| I | | | |
| Ichtyophagie. | 438 | | |
| Ignifuge. Nouveau produit — | 72 | J-K | |
| Immigrants. Syphilis des — | 186 | Jardin botanique de Naples. | 152 |
| Immunisations par vaccinations associées | 440 | Jeûne. Consommation d'O ₂ | 54, 630 |
| Inadaptés urbains | 438 | Journées médico-pharmaceutiques franco-belges, à Lille. | 21 |
| Inauguration de l'Institut américain de Pharmacie. | 248 | Juglans regia. | 372 |
| — de la Maison de la Chimie | 246 | Jurisprudence. Délivrance de médicaments par les médecins. | 49 |
| Indice d'acidité azélaïque | 435 | — Notes de — | 196 |
| — chimique résiduel | 376 | Jus végétaux | 568 |
| Indochine. Un anthelmintique d'— | 72 | Kamala. Examen du — | 189 |
| Indoxyle. Dosage. | 405 | Karité de la Gold Coast. | 570 |
| — urinaire. Dosage. | 377 | Kogi riz fermenté). | 56 |
| Indoxylémie et indoxylurie. | 402 | Kolkol (gomme) | 568 |
| Industries agricoles. III ^e Congrès international des — | 40, 94 | Krabao <i>Hydnocarpus</i>) | 641 |
| — chimiques. Le matériel des — | 367 | | |
| Infections polymicrobiennes | 187 | L | |
| Injections sclérosantes | 384 | Lahées du Congo | 441 |
| Insaponifiable du foie de bœuf. | 53 | Laboratoire de microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy. | 104 |
| Inspection des pharmacies (Rapport et décret). | 157 | — national de contrôle des médicaments | 163 |
| Institut américain de Pharmacie. | 248 | Laboratoires d'analyses médicales. | 104 |
| — de Pharmacie A. GILKINET. Cinquantenaire. | 256 | Lactates du sang | 636 |
| Insuffisance glycolytique. | 376 | Lactose. Glycogène formé | 502 |
| Insuline huileuse | 574 | — Dosage dans l'urine. | 378 |
| Interférométrie | 384 | Lagmi (suc de palmier). | 101 |
| Internat en pharmacie des Asiles de la Seine. | 37 | Lait. Décoloration du bleu de méthylène | 566 |
| — des hôpitaux de Paris. Concours. | 164 | — Injections de — | 190 |
| — — Prix de l'— | 140 | — Sacre réducteur. | 115 |
| — des Hospices civils de Rouen. | 207 | Laits formoles | 567 |
| Internes en pharmacie. Association confraternelle des — de Paris. | 65, 134 | Lathyrus Glucides des — | 182 |
| Intestin. Absorption du soufre | 504 | Lauro butyro-azélaïne | 109 |
| — et chlorure de baryum. | 59 | Lécithine Dosage | 114 |
| — et cocaïne. | 512 | Légion d'honneur. 18, 37, 64, 110, 160, 185, 207, 236, 254 | 254 |
| — Intoxication | 376 | Légumes. Les — de France (an.) | 270 |
| — Mobilité de l'— | 573 | Légumineuses. Dégagement de NH ₃ par les nodosités | 502 |
| — grêle et caféine | 120 | Leishmanioses canines | 149 |
| — isolé et sels d'or | 128 | Lépre. Traitement. | 443, 641 |
| Intoxication d'origine intestinale | 376 | Leucémie myéloïde. | 190 |
| Intoxications par œufs de cane | 215 | Levure. Lipides de la — | 563 |
| — par champignons | 490 | — de bière et vitamine B ₁ | 51, 52 |
| — oxycarbonée. | 419 | Liaison éthylique. | 318 |
| — bulbaire par carburant d'automobiles. | 626 | Liège. Cinquantenaire de l'Institut A. GILKINET. | 256 |
| — cyanhydrique | 631 | | |
| — par apiol falsifié. | 442, 568 | | |

| | Pages. | | Pages. |
|---|---------------|--|----------|
| Ligue nationale de lutte contre les ennemis de la culture. | 28 | Médaille d'honneur de l'Assistance publique. | 37, 110 |
| Limitation de la fabrication des stupéfiants en 1934. | 31 | — des Conseils de prud'hommes. | 185 |
| Lipides des bacillus tuberculeux. | 502, 503, 561 | — de la Santé publique. | 111 |
| — des globules blancs. | 504 | — du Service des eaux minérales. | 255 |
| — de la levure (I et II). | 563 | — du Service de l'Hygiène. | 255 |
| — des tissus des rats. | 562 | — d'or de la Société de Chimie industrielle. | 255 |
| Lipi-précipitation et eaux minérales. | 380 | Médecins et pharmaciens. | 49 |
| Lipurie et lipémie. | 113 | Médicaments. Délivrance par les médecins. | 49 |
| Liquide céphalo-rachidien. Dosage du sucre réducteur. | 115 | Medicamenta (Guide) [an.]. | 254 |
| — dans les psychoses alcooliques. | 191 | Méditerranée Poissons. | 419, 536 |
| — dans la syphilis méningée. | 383 | Mélange chromique pour le titrage des tanins. | 137 |
| — de HORWATH. | 414 | Mélanophores des <i>Fundulus</i> | 120 |
| Liste des marques de fabriques 22, 48, 68, 96, 142, 168, 192, 215, 239. | 263 | Méline par voie buccale. | 319 |
| Livres accompagnés. | 214 | Mendeleev. Centenaire de —. | 44 |
| — Office de recherches. | 167 | β -menthyléthylamino-éthanol. | 192 |
| — Publicité pour les —. | 262 | Mercur. Excrétion du —. | 120 |
| Lobéline. Dosage pharmacologique. | 64 | — Solutions injectables. | 314 |
| Loi anglaise sur la pharmacie. | 46 | Mercurimétrie. | 113 |
| — de huit heures en pharmacie. | 187 | Mercurisulfocyanate de cuivre. | 318 |
| — italienne de 1934 sur l'exercice de la pharmacie. | 303 | Mercurochrome. Solution injectable. | 346 |
| — du 14 juin 1934 sur les sérums thérapeutiques, etc. | 153 | Mésocystine. | 563 |
| Lombry. | 571 | Métabolisme basal et cycle menstruel. | 319 |
| Lorient. Création d'une Union pharmaceutique. | 92 | — chez les hyperthyroïdiens. | 384 |
| Lotus caspien (nélumbo). | 640 | Métaphène et rein. | 120 |
| Lumière et vitamine A. | 502 | Métaux. Séparation des —. | 183 |
| — ultra-violet (de Woon). 105, 110, 356, 368. | 356, 368 | — alcalins et acide picrolonique. | 436 |
| Lupinus albus comme test pharmacologique. | 320 | Météorologie. Clinique et —. | 58 |
| Lutte antituberculeuse aux Pays-Bas. | 439 | <i>d</i> -l-méthionine. Absorption. | 561 |
| Lycopène. | 563 | Méthochlorure de codéine. | 573 |
| Lyon. Chat ratier à —. | 437 | — de morphine. | 573 |
| | | Méthode de WRIGHT-FAIR. | 232 |
| | | Méthylarsinates de sodium. | 124 |
| | | — Recherche dans le cacodylate. | 24 |
| | | Méthylcyclohexénylantipyrine. | 628 |
| | | Méthylols. Dosage du formol. | 186 |
| | | — Dosage des —. | 436 |
| | | Méthylxanthine et myocardite. | 636 |
| | | Métrazol (cardiazol). | 62 |
| | | — et paraaldéhyde. | 509 |
| | | Microanalyse des sucres réducteurs. | 568 |
| | | Microbes [Voir : Numération]. | |
| | | Microburette. Nouvelle —. | 436 |
| | | Micro-colorimétrie des farines, pâtes et pains. | 117 |
| | | Microdosage du carbone. | 567 |
| | | — des chlorures. | 181 |
| | | — de l'iode sanguin. | 181 |
| | | — du magnésium. | 436 |
| | | — néphélométrique. | 113 |
| | | — de l'urée. | 115 |
| | | Miel. Acide <i>d</i> -gluconique. | 188 |
| | | Mil-homens. | 464 |
| | | Ministère de la Marine. Prix de médecine navale. | 111 |
| | | — des Pensions. Soins médicaux. | 259 |
| | | — du Travail. Heures de travail en pharmacie. | 93 |
| | | Mitragyna africana (= <i>M. inermis</i>). | 533 |
| | | Mitragynine. | 535 |
| | | Mitraphylline. | 535, 640 |
| | | Mitrinermine. Sur la —. | 533 |
| | | Moisissures du caran. | 569 |
| | | Môle hydatiforme. Diagnostic. | 379 |
| | | Molybdène. Pharmacologie. | 256 |
| | | Morphine et anesthésiques locaux. | 572 |

M

| | |
|---|----------|
| Madagascar. Cafés de —. | 441 |
| — Exercice de la pharmacie. | 33 |
| Magnésie. Terrains magnésiens de Bade et cancer. | 186 |
| Magnésium. Microdosage. | 436 |
| — et composition du sang. | 55 |
| Maison de la Chimie. | 246 |
| — de retraite du pharmacien. | 117, 217 |
| Maisons à cancer. | 187, 627 |
| Maladies. Traitement par la musique. | 198 |
| Maladie de BASEDOW et bore. | 444 |
| — de RAYNAUD. | 375 |
| Mam-rooc. | 57 |
| Mam-tôm. | 57 |
| Mannitol (e). | 566 |
| Mannitol ingéré. | 566 |
| Maque en coin. | 461 |
| Mardouna. | 96, 99 |
| Marike (gomme). | 568 |
| Marque de fabrique. Produits vendus sous —. | 59 |
| Marques de fabrique publiées 22, 48, 68, 96, 142, 168, 192, 215, 239. | 263 |
| Matériel des industries chimiques. | 367 |
| Méconium. Présence du virus tuberculeux. | 319 |

| | Pages. |
|--|----------|
| Morphine. Dosage dans l'opium par le procédé à la chaux | 65, 385 |
| — et ferments | 573 |
| — Influence sur les anesthésies | 505 |
| — et intestin | 573 |
| — Méthochlorure de — | 573 |
| — Pharmacologie | 448 |
| — Résistance à la — | 632 |
| — et utérus | 636 |
| β-4-morpholinoéthanol | 192 |
| Mort. Signe nouveau de la — réelle | 319 |
| Mortalité par cancer | 187 |
| Moustiques. Contre les — | 437 |
| Moûts. Radioactivité des — | 443 |
| — concentrés de raisins (an.) | 500 |
| Mouvements du rat anesthésié | 505 |
| Mucine urinaire | 378 |
| Mucines. Rôle protecteur | 376 |
| Mucus gastrique | 111 |
| — de la vésicule biliaire | 111 |
| Muscle et adrénaline | 637 |
| — et consommation d'O ² | 630 |
| — strié et caféine | 119 |
| Muscles antagonistes | 506 |
| — lisses. Pharmacologie | 576 |
| Musique et maladies | 198 |
| Mycétomes. Traitement | 341 |
| Mycoses. Thérapeutique des — | 338 |
| Mycose pulmonaire | 440 |
| Myocardite expérimentale | 636 |
| Myrtilles. Composition | 567 |
| N | |
| Naphtalène. Anesthésiques dérivés du — | 510, 512 |
| Naples. Station d'expériences pour plantes médicinales | 152 |
| — Académie LÉONARD DE VINCI | 254 |
| Narcose à l'hydrate de chloral | 303 |
| — Variations des échanges | 446 |
| Narcotiques. Chloral | 505 |
| — Paraldehyde | 506 |
| — et procaine | 511 |
| National Central Library | 167 |
| Nécrologie. BLANCHETIÈRE (A.). | 236 |
| — CAZENÈVE (PAUL.) | 81, 357 |
| — CHEVRET (LOUIS) | 63 |
| — CHODAT (ROBERT) | 619 |
| — CRUCHACHEAU (G. E.). | 207 |
| — CURIE (M ^{me} MARIE) | 159 |
| — FARRÈGUE (FÉLIX) | 92 |
| — M ^{me} DORVEAUX | 159 |
| — GALLARDO (ANGEL) | 158 |
| — FEUILLOUX (J.-CH.) | 64 |
| — GASCARD (ALBERT) | 133, 490 |
| — GEORGIADÈS BEY (N.). | 206 |
| — GEROCK (J.-E.). | 206 |
| — JERL (XAVIER) | 254 |
| — LASORDE (E.). | 158, 556 |
| — LE GARREC (L.-FR.) | 206 |
| — MATIGNON (CAMILLE) | 91 |
| — MEILLÈRE (G.). | 205 |
| — MENIER (GASTON) | 236 |
| — MOYNIER DE VILLEPOIX (RENÉ). | 679 |
| — PORCHER (CHARLES) | 14 |
| — ROUX (EMILE) | 35 |
| Nélombo (lotus caspien) | 640 |
| Nembutal (pentobarbital). 505, 507, 508 | |
| Ne m'embrassez pas | 191 |

| | Pages. |
|---|--------------------|
| Néphélométrie du chlore | 185 |
| — au SO ² Ba | 113 |
| Néphrite et amylose chez les tuberculeux pulmonaires | 378 |
| — et ammoniurie | 381 |
| Nerf de HERINO | 510 |
| — myélinisé | 575 |
| Nerfs. Modifications des — | 627 |
| Nesslerisation | 436 |
| — Comme-étalon pour — | 113 |
| Nirvanol | 191 |
| Nitrates. Colorimétrie | 184 |
| — Transformation en NH ³ par les champignons | 501 |
| Nitrate (sous-) de bismuth et hyp- tension | 64 |
| Nitrites comme vaso-dilatateurs | 63 |
| — Production dans l'eau | 381 |
| Nitrite d'amyle. Inhalation | 63 |
| — —. Hypertension réflexe | 63 |
| — de soude et CNH | 631 |
| Nitroglycérine. Pas d'action anti-fibrillaire | 64 |
| Noctal. Intoxication | 508 |
| Nomatou | 441 |
| Normalisation et expertise | 567 |
| Nor-sympatol | 229 |
| Notes de jurisprudence | 196 |
| Novarsénobenzol. Intoxication | 124 |
| Novocaïne et caféine | 571 |
| — Dose létale | 511 |
| — Succédanés | 192 |
| Noyaux atomiques | 667 |
| Numération des colonies microbienes | 7, 78 |
| — des microbes | 152, 231, 291, 414 |
| Nyassaland. Thé du — | 570 |

O

| | |
|---|-----------------|
| Ocimum divers au Congo | 411 |
| Ode. Une — d'Ilorace | 213 |
| Œdème hépatique | 629 |
| Œsophage. Pharmacologie | 634 |
| Œufs. Valeur nutritive | 626 |
| — de cane bacillifères | 215 |
| Œuvre de la Maison de retraite du pharmacien | 117, 217 |
| Office de recherches pour les livres | 167 |
| Officiers de la Légion d'honneur | 18, 37, 64, 160 |
| Oignon. Extraction du catéchol | 53 |
| Opium. Dosage de la morphine | 65, 385 |
| — Destruction d'— en Indochine | 34 |
| Optique. Enseignement | 133 |
| — médicale. Syndicat national pharmacéutique | 187 |
| Or. Pharmacologie | 255 |
| — Camphosulfonate d'— | 128 |
| — Sels d'— et urines des tuberculeux | 319 |
| — colloïdal. Pharmacologie | 255 |
| Orobis niger | 182 |
| Orthotricrésylphosphate | 320, 568 |
| Os. Composition des — | 504 |
| Ouabaine. Action de l'— | 61 |
| Ovaires et poudres d'ovaires | 118 |
| Ovoflavine | 562 |
| Oxalémie chez l'homme | 110, 319 |
| Oxalorachie | 110 |

| | Pages. |
|---|--------------|
| Oxydation sulfo-chromique | 115 |
| Oxydations par les globules rouges | 364 |
| — tissulaires | 381, 382 |
| Oxyde de carbone. Bleu de méthylène, antidote de l' — | 30 |
| — — Désintoxication | 119 |
| Oxy-éphédriues | 230, 638 |
| Oxygène. Besoin d' — | 119 |
| — Consommation d' — | 54, 508, 630 |
| Oxygénothérapie hypodermique | 626 |
| Oxyquinoléine. Anti-septiques dérivés de l' — | 187 |

P

| | |
|---|----------|
| Padutine | 61 |
| Pain et correctifs | 110 |
| — Micro-colorimétrie | 117 |
| — Sous-consommation du — | 176 |
| Palaeon comestibles | 57 |
| Pauification. Congrès de la — | 110 |
| Papavérine et intestin | 573 |
| Papillon piqueur de la canne à sucre | 569 |
| Para-aminobenzoates | 511 |
| Para - hydroxyphénylsulfures d'alcyle | 191 |
| Paraldéhyde et antagonistes | 509 |
| — Pharmacologie | 505, 506 |
| Para-oxyphényltriméthylammonium | 610 |
| Parathyroïdes. Absence de — | 56 |
| — et ergostérol irradié | 53 |
| — Dosage de l'hormone | 436 |
| Parfumerie et dentifrices. Taxe unique | 173 |
| — Formulaire de — | 24, 50 |
| Parvi-analyse des eaux potables | 432 |
| Pays-Bas. Lutte antituberculeuse | 439 |
| Pectines. Constitution | 118 |
| Peinture au pi-toilet | 58 |
| Peintures d'insen | 191 |
| Pelargonium. Essence de — | 569 |
| Penicillium crustaceum | 440 |
| Pentachlorure de phosphore | 375 |
| Pentobarbital. Anesthésie au — | 505, 508 |
| — déprimeur | 448 |
| — Recherche | 507 |
| Pentoses. Métabolisme | 561 |
| Percaïne. Résorption de la — | 572 |
| Perculation fractionnée | 449 |
| Péril chimique aérien | 69 |
| Perméabilité cellulaire | 499 |
| — placentaire au vèronal | 506 |
| Pernoxon. Intoxication | 508 |
| Pétrole. Le marché du — | 71 |
| Peyotl et démence précoce | 438 |
| Pharmacie. L'avenir matériel des jeunes diplômés | 61 |
| — Histoire de la — | 165 |
| — Nouvelle loi anglaise sur la — | 46 |
| — Loi italienne sur la — | 303 |
| — mutualiste | 184 |
| — pratique. Traité de — | 183 |
| Pharmacies de nuit. Loi de huit heures | 187 |
| Pharmacien d'hôpital. Jugement | 189 |
| Pharmaciens. Disparition des — de campagne | 25, 97 |
| —, médecins, etc., dans les services administratifs | 155 |
| — de garde en Allemagne | 45 |

| | Pages. |
|--|---------------|
| Pharmaciens inspecteurs. Frais de visite | 209 |
| — militaires. Nominations et promotions | 23, 119, 216 |
| — de réserve. Association française des — | 40, 238 |
| Pharmacologie et chronaxie | 118 |
| — Abrégé de — (an.) | 624 |
| Phénanthrène. Pharmacologie | 574 |
| Phénols. Condensation des — avec les aldéhydes | 320 |
| — chlorométhylés | 134 |
| — halogénés. Action bactéricide | 383 |
| Phénomène de Boas: son mécanisme | 314 |
| — de CHABRIN et ROGER | 251 |
| Phénomènes colloïdaux | 102 |
| — électro-capillaires | 570 |
| — vitaux. Etude des — | 372 |
| Phénylacétylecarbinol. Préparation | 374 |
| Phénylaminés. Réaction colorée | 224, 441 |
| Phényléthylhydantoïne | 191 |
| Phénylisopropylamines | 639 |
| Phi-tù | 75 |
| Phospham | 375 |
| Phosphatase plasmique | 566 |
| Phosphates. Mercurimétrie | 113 |
| — de crésyle | 320, 412, 568 |
| Phosphate triplombique | 115 |
| Phosphites. Dosage | 436 |
| — Caractérisation | 437 |
| Phospholipides de la levure | 563 |
| Phosphore. Le —. Chimie, physiologie, thérapeutique | 369 |
| — du grain de blé | 442 |
| — sanguin | 54, 366 |
| Phosphore de zinc. Toxicologie | 318 |
| — A propos du — | 116 |
| Photométrie du glucose sanguin | 185 |
| Phytopharmacie. La — | 28 |
| Phytothérapie | 146 |
| — L'alchimie Revue | 42 |
| — hépato-biliaire | 182 |
| Picramate de sodium | 629 |
| Picrotoxine | 576 |
| — et barbiturates | 508 |
| Pigments de la bile de tubage | 375 |
| Pilocarpine et bile | 123 |
| — et adrénaline | 632 |
| Pimenta acris. Essence de — | 189 |
| Pinellia tuberosa. Action | 122 |
| β-N-pipéridinoéthanol | 192 |
| Piquettes de raisins secs | 110 |
| Piqûres de scorpions | 439 |
| Pitocine. Injections de — | 121 |
| Pitressine. Injections de — | 121 |
| Pituitrine. Injections de — | 121 |
| — et utérus | 636 |
| Placenta. Perméabilité | 506 |
| Plantago decumbens | 190 |
| — major | 189 |
| — Psyllium | 190 |
| Plantains. Les — | 189 |
| Plantes amygdées | 623 |
| — médicinales. Production des — (et 4 planches hors texte) | 242 |
| — — et leurs extraits | 254 |
| — — en Belgique | 45 |
| — — de France (2 ^e volume) | 120 |
| — — Fédération internationale des — | 110, 145 |

| | Pages. |
|--|-----------------|
| Plantes à sucre | 623 |
| Plaquettes sanguines | 438 |
| Plasmodium vivax. Nouveau médica- ment contre — | 628 |
| Plomb. Intoxications | 260 |
| Plombières. Source thermale | 381 |
| Poissons et alimentation | 438 |
| — de la Méditerranée | 419, 336 |
| Polyols. Précipitation des — | 413 |
| Polypeptides du sang | 191 |
| Pommades et antioxygènes | 105 |
| —, Dosage du titane | 113 |
| — réductrices composées | 443 |
| Pommes crues contre la diarrhée | 443 |
| — de terre. Féculé de — | 377 |
| —, Usage de la — | 118 |
| Posthypophyse. Dosage | 121 |
| Poste de secours sous abri | 264 |
| Potasse. Dosage de la — | 317 |
| Pota-sium et adrénaline | 416 |
| Potentialisation calcium-coramine | 63 |
| — des disperses | 448 |
| Potentilla Tormentilla | 257 |
| Poudres d'organes | 443 |
| Prématurés. Les — (an.) | 51 |
| Préparations de coca | 649 |
| — de digitale | 59 |
| — d'ergot de seigle | 118 |
| Préparation 309 | 126, 427 |
| — 915 | 628 |
| Présentation des spécialités | 260 |
| Pression artérielle et vagotonine | 119 |
| — sanguin et extrait pituitaire | 63 |
| Prix de l'Académie de Médecine | 254 |
| — de l'Académie des Sciences | 236, 254 |
| — de la Faculté de Pharmacie de Paris | 255 |
| — de l'Internat en pharmacie des Hôpitaux de Paris | 140 |
| Procaïne. Dose léthale | 511 |
| Production française des plantes mé- dicinales (4 pl. hors texte) | 242 |
| Produits de beauté tunisiens | 96 |
| — toxiques et agriculture | 116 |
| Professeurs honoraires. Nomination 20, 186, | 207 |
| Professeur suppléant. Concours de — | 38, 39, 40, 163 |
| Progrès de la science (an.) | 312, 431 |
| Propagande antivénérienne. Films de — | 36 |
| Protection de l'eau et des aliments | 69 |
| Protéides. Action des ultra-pressions | 376 |
| —, Précipitation des — | 501 |
| Protéines des sérums | 56 |
| —, Utilisation des — | 375 |
| Protides du sérum sanguin | 114 |
| Proxymide d'azote. Anesthésie | 505 |
| Pseudo-albumine urinaire | 378 |
| Pseudocinchona africana | 412 |
| Psoriasis. Traitement | 413 |
| Psychoses alcooliques | 191 |
| Publicité pour les livres | 262 |
| Pyllore. Sphincter du — | 637 |
| Pyramidon. Dosage | 114 |
| —, Recherche | 442 |
| —, Recherche de l'antipyrine | 112 |
| — et chronaxie | 627 |
| —, Sonéryl et — | 328 |
| Pyréthre. Fleurs de — | 188 |
| Pyréthrines et organes isolés | 423 |

| | Pages |
|---------------------------------------|-------|
| Pyréthrolone | 188 |
| Pyrogénéation des bois | 106 |
| Pyrrhindoïs. Chimiothérapie | 191 |

Q

| | |
|--|-------------|
| Québrachine et yohimmine | 58 |
| Quelques écrits (Une rose d'automne) | 250 |
| Quercus sessiliflora | 257 |
| Questions écrites posées aux minis- tres | 33, 89, 182 |
| Quinidine et cœur | 62 |
| —, Action antifibrillaire | 64 |
| —, Vomissement par — | 627 |
| Quinine et chronaxie | 627 |
| —, Dosage (I et II) | 115 |
| —, Iodobismuthate | 114 |
| —, Recherche de la — dans l'urine | 380, 437 |
| — et œsophage | 634 |
| — et uterus | 636 |
| —, Vomissement par la — | 627 |
| Quinoléine. Antiseptique dérivé de la — | 187 |
| —, Composés de la — | 628 |
| Quinquina. Extrait fluide de — | 149 |
| — TALBOT, vulgarisateur du — en France | 165 |
| Quisqualis indica | 72 |
| Quotient d'application des anesthé- siques locaux | 571 |
| Quotients respiratoires anormaux | 53 |

R

| | |
|---|----------|
| Rachi-anesthésie et adrénaline | 632 |
| Rachitisme. Hypophosphatémie et — | 437 |
| Radio-activité artificielle | 667 |
| — des eaux | 380, 381 |
| Radiophonie et saturnisme | 260 |
| Raisins. Moûts concentrés | 500 |
| — secs. Piquettes de — | 110 |
| Rana esculenta et cocaïne | 509, 510 |
| —, Croissance et soufre | 111 |
| Rat. Lutte contre le — | 437 |
| —, Lipides des tissus | 362 |
| Rats. Sexe des — | 54 |
| Rations déficientes chez les rats | 53 |
| Rayons solaires. Effets des — | 559 |
| Rayons X. Les — (an.) | 135 |
| Réactif de CAILLE et VIEL | 318 |
| — de CARR et PRICE | 566 |
| — de FROUDE et phénylamine | 225 |
| — de NESSLER pour doser les méthylols | 436 |
| Réaction de GRAM | 107, 626 |
| — de HINTON pour la syphilis | 439 |
| Réactions sériques. Traitement | 574 |
| Recueils diététiques (an.) | 560 |
| Réflexes et éphédrine | 638 |
| — de HÉRING | 575 |
| — vasomoteurs et cocaïne | 510 |
| Régime des affections gastriques (an.) | 568 |
| Régulation thermique | 628, 629 |
| Rein. Activité fonctionnelle | 379 |
| —, Ammoniogenèse | 110 |
| —, Effet du métabène | 120 |
| Remède anglais (Histoire) | 176 |
| Rénostat | 120 |
| Répartition des heures de travail en pharmacie | 93 |

| | Pages. | | Pages |
|---|--------|---|-------|
| Répertoire des traductions | 214 | Septicémie gonococcique | 439 |
| Réponses des ministres aux ques- tions écrites 33, 89, | 182 | Séro-floculation à la resorcline | 186 |
| Reserve alcaline et chirurgie | 190 | Séro-médicament « Lita » | 191 |
| Resorcline. Séro-floculation à la — | 186 | Sérothérapie. Origines de la — | 319 |
| Réticulocytes dans l'anémie | 564 | Sérum sanguin. Le — | 186 |
| Rhamnose. Absorption | 561 | — —. Dosage des protides | 114 |
| Rhino-vaccination antidiphthérique | 626 | Sérums. Protéines des — | 56 |
| Rhumatisme et eau d'Uriage | 381 | — antidiphthériques. Comparaison des — — | 440 |
| — tuberculeux | 438 | — thérapeutiques (Loi). | 153 |
| Rocon et safran | 118 | — — (Décret). | 154 |
| Rongeurs. Mort des — au soleil | 437 | — et vaccins. Autorisations. 87, 180, | 252 |
| Rose d'automne (an.). | 250 | Service de Santé de la Marine | 111, |
| Rouget du mouton | 187 | — — — — — 119, 163 | |
| | | — — militaires. 23, 66, 119, | 216 |
| | | — — des troupes coloniales. | 252 |
| | | Sexe des rats et acide diacétique. | 54 |
| | | Sirops. Sucre réducteur. | 115 |
| | | — Viscosité | 118 |
| | | Sirop de prunelle. | 262 |
| | | Sitophilus granaeus | 193 |
| | | Smilax aspera 500, | 524 |
| | | Société botanique de France | 66 |
| | | — de Chimie industrielle. | 255 |
| | | — française d'Hygiène | 65 |
| | | — — d'Histoire de la Médecine | 43 |
| | | — de Médecine publique et d'Hy- giène sanitaire 1, | 59 |
| | | — de Pharmacie de Bordeaux. 95, | 208 |
| | | — — de Grande-Bretagne | 210 |
| | | — — de Lyon | 65 |
| | | — — de Paris | 43 |
| | | — de Thérapeutique | 43 |
| | | Sodium. Dosage du — | 115 |
| | | Soins médicaux aux victimes de la guerre | 259 |
| | | Sol et cancer | 186 |
| | | Solutions colloïdales | 660 |
| | | — injectables de chlorure d'acétyl- choline | 118 |
| | | — — mercurielles | 344 |
| | | Solution sclérosante antivariéuse. | 384 |
| | | Sonéryl et ex. labilité. 306, | 597 |
| | | — et pyramidou | 328 |
| | | — sodique | 444 |
| | | Soufre. Absorption du — | 594 |
| | | — Composés du — et croissance. | 111 |
| | | — et P du grain de blé | 412 |
| | | — — Métabolisme | 561 |
| | | — colloïdal et CO ₂ | 119 |
| | | — sanguin. Dosage. 114, | 436 |
| | | — urinaire. Dosage. | 436 |
| | | Souris. Cancres de la — | 446 |
| | | — blanche. Urine de — — — — — | 378 |
| | | Sparteine. Combinaisons avec les bar- bituriques. | 373 |
| | | — et adréaliniques. | 190 |
| | | — — Pharmacodynamie. | 62 |
| | | Spécialités. Commission permanente des — — — — — 163, | 165 |
| | | — — Emballage des — — — — — | 260 |
| | | — — Taxe unique | 173 |
| | | Sphincter iléo-colique | 637 |
| | | — du pylore. | 637 |
| | | Stachyose des Lathyrus. | 182 |
| | | Standardisation de la folliculine. | 442 |
| | | Sterilisation et fécondation artifi- cielle. | 262 |
| | | — — Conservation de la cocaïne après — — — — — 468, | 547 |
| | | — des eaux par l'argent. | 438 |

S

| | | |
|--|-----|-----|
| Sabgha | 96, | 104 |
| Saccharomycodes Ludwigii. | 215 | |
| Safran falsifié par rocou | 118 | |
| Saint-Sauveur. Radio-activité des eaux | 380 | |
| Salamandre. Alcaloïdes de la — | 382 | |
| Salicylate de soude. Lésions | 628 | |
| Salipyrine. Élimination. | 121 | |
| Salon des médecins et du corps mé- dical | 85 | |
| Salsepareille. Poudre de — | 121 | |
| — indigène | 524 | |
| Salvrgan et circulation | 120 | |
| Samandarine | 576 | |
| Sang. Acides aminés | 503 | |
| — Dosage de l'acide oxalique. | 110 | |
| — Acide urique | 566 | |
| — Ammoniaque du — | 110 | |
| — dans l'anémie | 503 | |
| — Auto-agglutinine | 375 | |
| — Dosage du calcium | 109 | |
| — Coagulation du — | 121 | |
| — et choc émotionnel | 376 | |
| — Dosage du glucose. | 185 | |
| — Lactates | 636 | |
| — Lipides des globules blancs | 504 | |
| — Microdosage de l'iode | 184 | |
| — Modifications chimiques 34, | 55 | |
| — pendant la narcose | 446 | |
| — Polypeptides du — | 190 | |
| — Dosage du soufre | 436 | |
| — Sucre réducteur | 115 | |
| — Microdosage de l'urée | 115 | |
| — Urée et rétention | 379 | |
| Santé. La — publique et la lutte con- tre les stupéfiants. 1, | 59 | |
| Santonine. Dosage | 113 | |
| Saumures de crevettes | 57 | |
| Science. La —, ses progrès, ses ap- plications (an.). 313, | 431 | |
| Scillarène B et gluconate de calcium | 62 | |
| Scorbut. Production d'acide glyco- urique | 54 | |
| Scorpions. Piqures de — | 439 | |
| Secret professionnel | 259 | |
| Sécrétion biliaire. | 123 | |
| Sécrétions internes. | 637 | |
| Sécurité. Exposition de la — | 188 | |
| Sel équivalent au NaCl dans l'alimen- tation | 166 | |
| — de Vichy et bicarbonate. | 35 | |
| Sels minéraux et digitale | 60 | |
| Sélaciens. Excitabilité. | 506 | |

| | Pages. | | Pages. |
|--|----------|---|---------------|
| Stérols du foie de boeuf | 53 | Technique physiologique | 21 |
| Stibinothiopropanol-sulfonate de sodium | 133, 149 | Teintures alcooliques | 188 |
| Stovarsol. Action préventive | 187, 573 | — officinales. Fixation d'iode | 118 |
| — comme anthelminthique | 124 | Teinture d'iode iodurée | 114 |
| Strophanthine. Sensibilité à la — | 61 | Température chez l'homme après gono-vaccin | 439 |
| — Action vasculaire | 61 | Tension superficielle. Action antiseptique et — | 256 |
| Strophanthus Emini. Aglucone | 504 | — et bactérienne | 625 |
| — Dosage biologique | 59 | — des huiles | 109 |
| Strychnine contre habiturales | 508 | Terrains et causer | 186, 187 |
| — Intoxication par — | 575 | Tétrachlorure de carbone contre la distomose hépatique | 187 |
| — et muscle | 575 | — Intoxication | 255 |
| — Pharmacologie | 575 | β -tétrahydronaphtylamine | 629 |
| Stupefiants. La lutte contre les — 1. | 59 | Tfol | 97 |
| — Limitation en 1934 | 31 | Thallium. Comportement | 256 |
| — Trafic des — | 188 | Thé du Nyassaland | 570 |
| Substances toxiques employées en agriculture | 28 | — Cidre de — | 214 |
| Sucre de canne. Industrie | 569 | Théocine. Actions vasculaires | 61 |
| Sucres. Précipitation des — | 113 | — Pharmacologie | 639 |
| — réducteurs. Dosage | 115 | Thérapeutique. 1 ^{er} Congrès français de — (an.) | 559 |
| — Microdosage | 568 | — chinoise | 444 |
| — et cyanures | 436 | Thermol | 629, 630 |
| Suède. La retraite des pharmaciens | 11 | Thermomètres médicaux. Vérification et contrôle (Décret du 9 sept. 1934). | 204 |
| Sueur de l'homme | 56 | Thevetia nerifolia | 445 |
| Sulfate d'éphédrine et réflexes | 638 | Thiodérivés de l'antimoine | 129 |
| Sulfocyanures. Pharmacologie | 631 | Thioglycolate de soude et arsenicaux | 125 |
| Sulfonolides | 317 | Thiosulfate d'or et de sodium | 255 |
| Sulfures alcoylés de phénols | 191 | — de soude et arsenic | 124 |
| — Colorimétrie | 435 | Thorotrast | 190 |
| — Fraude des — solubles | 118, 443 | Thyroïde des poulets | 631 |
| — de titane | 374 | — et chloral chez les animaux | 505 |
| — de zirconium | 434 | Thyroxine et coagulation du sang | 121 |
| Sulfure aureux-aurique | 255 | — et fréquence cardiaque | 121 |
| — noir de mercure | 434 | — et muscle cardiaque | 121 |
| Sû quan tu | 73 | Tissus animaux et bleu de méthylène | 566 |
| Surrénale. Hormone de la — | 632 | Titane. Sulfures de — | 374 |
| Symphathique. Action de l'éther | 447 | — dans les pommades | 113 |
| Symphathol | 61, 228 | Tolysine | 628 |
| Symphathomimétiques | 639 | Tonalité affective | 444 |
| Syncope adrénalino-benzolique | 434 | Torreyia nucifera | 75 |
| — pilocarpine-adrénalinique | 632 | Totaquina | 614 |
| Syndicalisme pharmaceutique | 169 | Toxicologie. Précis de — (an.) | 588 |
| Syndicat général de la Droguerie française | 66 | Transformisme. Pour et contre le — (an.) | 496 |
| — national pharmaceutique d'optique médicale et scientifique | 187 | Travail. Heures de — en pharmacie | 93 |
| Synéphrine gauche | 635 | Travaux du laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye (an.) | 253 |
| Synergies trypanocides | 127 | — pratiques complémentaires de chimie biologique | 412, 166 |
| Synthèse biochimique d'esters gras | 434 | Tréhalose du bacille de la phléole | 502 |
| Syphilis et iodo-bismutol | 127, 128 | — du bac. tuberculeux humain | 503 |
| — des immigrants | 186 | Triandropériplégénine | 504 |
| — et stovarsol | 573 | Triazoline | 109 |
| — et tryparsamide | 383 | Tribromoéthanol [V. : Avertine]. | 447, 448 |
| | | Trichlorure d'antimoine et huiles d'Aleurites | 269 |
| | | — et liaison éthylénique | 318 |
| | | — Réaction au — | 566 |
| | | Trichocereus candicans | 640 |
| | | Tricétylphosphates | 320, 442, 568 |
| | | Tryparsamide et syphilis | 383 |
| | | Trypanosoma congolense | 57, 126, 127 |
| | | — equiperdum | 126 |
| | | Trypanosomes et arsenicaux | 57, 125 |
| | | Tube digestif des Batraciens | 634, 635 |
| | | Tuberculeux. Albuminurie des — | 378 |
| | | Tuberculose et allergie | 384 |

T

| | |
|---|-----|
| Tables générales des trente premières années du B. S. P. | 110 |
| Talbot et le quinquina | 165 |
| Tanins. Titrage des — | 117 |
| — Etude de quelques — | 257 |
| Tarif des frais en matière d'accidents du travail. Commission | 117 |
| — des mémoires accidents du travail | 184 |
| Taxe d'apprentissage | 34 |
| — Projet de — sur les produits à marque de fabrique | 59 |
| — sur les spécialités pharmaceutiques | 59 |
| — unique sur les eaux minérales, les spécialités, etc. | 173 |

| | Pages. |
|--|----------|
| Tuberculose. Rhumatisme tuberculeux | 438 |
| — Séro-médicament « Lita » | 491 |
| — Vaccination par BCG | 626 |
| — Vaccination préventive par le BCG chez les médecins | 319 |
| — Virus dans le méconium | 319 |
| — rénale Diagnostique | 438 |
| Tubercules chirurgicales. Séro-floculation | 186 |
| Tumeurs traitées par venin de cobra | 190 |
| Tyramine et adrenalino-sécrétion | 639 |
| (hydrobromate) | 227 |
| Tyrosine et cystine des protéines | 56 |
| U | |
| Ulcères de jambe | 444 |
| Ultra-pressions et virus | 57 |
| — et protides | 376 |
| Union nationale des Pharmaciens français. Congrès de Nice | 37 |
| — pharmaceutique (journal) | 45 |
| — de Lorient et de sa région | 92 |
| — thérapeutique. Fondation | 258 |
| Université de Liège. Institut de Pharmacie A. GILKINSET | 256 |
| — de Madrid. Distinctions honorifiques | 92 |
| Universités allemandes. Réduction du nombre des étudiants | 260 |
| Urée et azotémie | 412 |
| — Diurèse par l'— | 635 |
| — et in estin | 509 |
| — Microdosage | 413 |
| — Toxicité de l'— | 411, 412 |
| — sanguine. Iodométrie | 415 |
| — et urinaire | 397 |
| — symétrique trypanocide (BAYER-205) | 426, 427 |
| Uréthane et intestin | 509 |
| — et centre respiratoire | 509 |
| — et oxygénations | 381 |
| Uriage. Eaux d'— | 381 |
| Urine. Acide β-oxybutyrique | 379 |
| — Dosage de l'acide urique | 415, 566 |
| — Bilan acido-basique | 378 |
| — Dosage des habituriques | 507 |
| — Cuivre dans l'— | 378 |
| — Diagnostic de la grossesse | 379 |
| — Dosage de l'indoxyle | 377 |
| — à mucine vraie | 378 |
| — Recherche de la quinine | 380 |
| — Dosage du soufre | 436 |
| — de souris blanche | 378 |
| — Sucre réducteur | 415 |
| Urines bactéricides des tuberculeux | 319 |
| — Microculture des — | 438 |
| Urotropine inactivant les alcaloïdes | 384 |
| Urticales. Appareil conducteur folliculaire (an.) | 625 |
| Utérus. Pharmacologie | 636 |

V

| | |
|--|--------------|
| Vaccins, sérums, etc. Autorisations | 87, 180, 252 |
| Vaccination antidiphthérique | 437 |

Pages.

| | |
|--|----------|
| Vaccination préventive par BCG | 319, 626 |
| Vaccinations associées | 440, 626 |
| Vagotonine et adrénaline | 632, 633 |
| — et pression artérielle | 110 |
| Vanadates. Gazométrie | 116 |
| Vanille. La —; production, consommation, réglementation | 309 |
| Vapeurs. Influence de diverses — sur l'<i>Aspergillus niger</i> | 30 |
| Vasodilatation par adrénaline | 633 |
| Vasopressine | 638 |
| Végétaux oxaligènes et oxalifuges | 189 |
| Venin de cobra | 190 |
| — et cancer | 446 |
| Vératrine. Action de la — | 381 |
| — et nerf | 575 |
| Vernis celluloseux | 58 |
| Veronal. Empoisonnement | 113 |
| — Fixation et élimination | 506, 507 |
| — Intoxication expérimentale | 508 |
| — Perméabilité au — | 506 |
| — bimoléculaire | 192 |
| Vésicule biliaire. Mucus de la — | 111 |
| — Pharmacologie | 632 |
| Vicioside. Sur le — | 118 |
| Vins. Acidité fixe | 114 |
| — Dosage du cuivre | 318 |
| — Radio-activité des — | 443 |
| — rouges. Acidité | 114 |
| Virus cancéreux animaux | 627 |
| — tuberculeux dans le méconium | 319 |
| — vaccinal et ultrapressions | 57 |
| — Viscosité des sirops | 118 |
| Vitamines. Hormones et — | 112 |
| — du foie de bœuf | 53 |
| — de l'huile d'olive | 272 |
| — Insolubles | 504 |
| — Standardisation des — | 210 |
| — B et utilisation des glucides | 377 |
| Vitamine A du beurre | 503, 505 |
| — des fruits | 502 |
| — Réaction par CFSB | 55, 566 |
| Vitamine B antinévritique. Extraction | 51, 52 |
| Vitamine B. Adsorption par les tissus végétaux | 56 |
| Vitamine B. Extraction | 52 |
| Vitamine C. Identification | 502 |
| Vitamine D et bile | 562 |
| — et rétention du calcium | 51, 52 |
| — en l'absence de parathyroïdes | 56 |
| Vitamine G | 562 |
| Vittel. Cure de — -Hépar | 380 |
| — Eau de — et hydrométrie | 380 |
| — Monographies thermales | 71 |
| Vœux de l'Union nationale des Pharmaciens français | 99 |
| Vomissement. Sur le — | 122 |
| — quinidinique | 627 |
| — quinique | 627 |
| Vomissements de la gestation | 446 |
| Voyage en Roumanie | 40 |

Y-Z

| | |
|---|-----|
| Yohimbine et québrachine | 58 |
| Yohimbinisation | 632 |
| Zinc dans les feuilles | 442 |
| — Séparation du — | 183 |

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*. Les titres des articles parus dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en italique.

| A | Pages. | B | Pages. |
|--|--------|--|--------|
| ABEL (M. G.). — [Voir MILLER (C. D.) et —]. | 56 | BACH (D.) et DESBORDES (J.). — Transformation des nitrates en NH_3 . . . | 501 |
| ADAMS (R.). — [Voir STANLEY (W. M.), COLEMAN (G. H.), GREER (C. M.), SACKS (J.) et —]. | 256 | BACKUS (H. S.). — [Voir SWIFT (E. H.), BARTON (R. C.) et —]. | 183 |
| AGGARWAL (J. S.), QURESHI (A. U.) et RAY (J. N.). — Chimiothérapie des pyrrolindols | 191 | BAILLY (J.). — [Voir REMLINGEN (P.) et —]. | 437 |
| AGNOLI (R.). — Molybdène | 256 | BAILLY (O.). — Le carotène | 109 |
| AIMÉ (P.), CREUZÉ (P.) et KRESSER (H.). — Mycose pulmonaire à <i>Penicillium crustaceum</i> | 440 | —, Destinée du carotène | 109 |
| ALLEN (N.) et FURMAN (N. H.). — Dosage du fluor | 184 | BALANSARD (J.). — [Voir MERCIER (F.), — et SIGAL (G.)]. | 62 |
| ALLES (G.-A.) et PRINZMETAL (M.). — Phénylisopropylamines | 639 | BANERJEA (R.). — [Voir BRAHMA-CHARI (P.), — et BHAPMACHARI (U.)]. | 628 |
| AMARAO. — Constante d'— | 118 | BARBOUR (H. G.) et FISK (M. E.). — Lésions hépatiques provoquées | 629 |
| ANDANT (A.). — Cellule photo-électrique | 117 | — (Voir HORWITT (M. K.), SHERMAN (H.) et —). | 628 |
| ANDERSON (R. J.) et NEWMAN (M. S.). — Chimie des bacilles tuberculeux | 503 | — [Voir MARSHALL (H. T.) et —]. | 629 |
| — et —. Bacille tuberculeux humain | 562 | BARDACH (M.). — [Voir BASSET (J.), WOLLMAN (M ^{me} E.), MACHEBOEUF (M.-A.) et —]. | 57 |
| — [Voir NEWMAN (M. S.) et —]. | 563 | BARKENHUS (C.) et KREWSON (C. F.). — Huile de <i>Celastrus scandens</i> | 188 |
| — [Voir PANGBORN (M. C.) et —]. | 502 | BARLOW (O. W.) et DUNCAN (J. T.). — Morphine et avertine dans l'anesthésie au N_2O | 505 |
| ANDRÉ (EM.). — Histoire de l'apachide | 117 | — et —. Morphine et anesthésie à l'amylal | 505 |
| ANDREITCHIEVA (M ^{lle} M.). — [Voir BERTRAND (G.) et —]. | 442 | — et GLEOHILL (J. D.). — Sédatifs et dépresseurs respiratoires | 418 |
| ANDREWS (J. C.) et JOHNSTON (C. G.). — Absorption intestinale du soufre | 504 | BARTLEY (S. HOWARD). — Strychnine et cortex optique | 575 |
| ANGELETTI (A.). — Acide α -gluconique dans un miel moisi | 188 | BARTON (R. C.). — [Voir SWIFT (E. H.), — et BACKUS (H. S.)]. | 183 |
| ANTONINI (JOSEPH). — Distinction honorifique | 160 | BASSET (J.), MACHEBOEUF (M.) et SANDOR (G.). — Ultra-pressions et protéines | 376 |
| ANTONUCCI (CÉSAR). — Cholécytographie | 112 | —, WOLLMAN (M ^{me} E.), MACHEBOEUF (M. A.) et BARDACH (M.). — Ultra-pressions sur les bactériophages et le virus vaccinal | 57 |
| ARGAND (A.). — Dosage des protéides du sérum sanguin | 114 | BAUER (R.) et CHINASSI HAKI (A.). — Mucus de la vésicule biliaire | 111 |
| ARCISZKOWSKI (W.), KOPACZKOWSKI (W.) et RASNOWSKI (M.). — Analyse électro-capillaire des organes | 570 | BAUGNIES (G.). — Distinction honorifique | 110 |
| ARNAUDET (A.). — [Voir BINET (L.), — et MARQUIS (M ^{me} M.)]. | 111 | BAUMANN (C. A.) et STEENBOCK (H.). — Carotène et vitamine A du beurre | 503 |
| ARNOUX (M.). — [Voir BLANCHETIÈRE (A.) et —]. | 436 | — et —. Stabilité du carotène | 504 |
| ASAGIOLI (R.). — Musique pour traiter les maladies | 198 | BAUMANN (J.). — [Voir CHIRAY (M.) et —]. | 376 |
| AUBERTOT (V.). — [Voir LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et —]. | 381 | BAUMELOU (R.). — [Voir CANALS (E.) et —]. | 118 |
| AUBREVILLE (A.). — Les copaliers | 440 | BAZETT (H. C.) et ERS (W. H.). — Nembutal pour l'anesthésie | 508 |
| AUBRY (M.) et KLOTZ (A.). — Céphalées d'origine nasale | 190 | BAZOCHE (M ^{me} Fr.). — [Voir VERNES (A.), BRICQ (R.) et —]. | 185 |
| AUGSTEIN (W.). — Amino- α -oxy-hydrindène | 639 | | |
| AUGUSTA (CH.). — Hydrémie et eau de Vittel | 380 | | |

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|--------|
| BEAN (F. R.) et JOHNSON (J. R.). — Dérivés de l'acide phénylborique | 191 | BLANCHET (F.). — [Voir BETHOUX (L.) et —] | 186 |
| BEAUGRAND (PAUL). — <i>Les baumes du Pérou du commerce; leurs essais</i> | 209 | BLANCHETIERE (AL.). — Nécrologie | 236 |
| BEAULIEUX (CH.). — Distinction honorifique | 49 | — et ARNOUX (M.). — Mi ro dosage du Mg | 436 |
| BEAUNE (ANDRÉ). — <i>Pharmacodynamie comparée de quelques glucosides cardiotoniques</i> | 590 | BOCK (H. E.). — Actions vasculaires de la strophanthine, etc. | 61 |
| BECK (A.). — Colchicinae | 382 | BOGELOT (PAUL). — Délivrance de médicaments par les médecins | 56 |
| BECKA (J.). — Ca et P du sang pendant la narcose | 446 | —, L'éclairage des bicyclettes | 196 |
| BEGUIN (CH.). — Sucre réducteur de la camomille allemande | 442 | —, Société à responsabilité limitée entre pharmaciens | 223 |
| BÉHAL (AUGUSTE). — Admission à l'honorariat | 186 | BOBERT (M. T.) et HUSTED (G. H.). — Pharmacologie des benzothiazols | 63 |
| BENDER (X.). — Prix à l'Académie de Médecine | 255 | BOHSTEDT (G.). — [Voir KOZELKA (F. L.), HART (E. B.) et —] | 56 |
| BENHAMOU (E.) et NOUCHY (A.). — Auto-agglutination des hématies | 438 | BOINOT (G.). — [Voir LENATTE (L.), et KARANE (E.)] | 118 |
| BERK (L.). — Action diastolique de la strophanthine | 61 | BONANNI (A.). — Vomissement quinique | 627 |
| BERMOND (A.). — <i>Totaquina</i> | 614 | BONNARD (M ^{lle} YV.). — [Voir CLAUDE (H.), MASQUIN (P.), DUBLINEAU (J.) et —] | 191 |
| BERNHHEIM (F.). — Cocaine et intestin | 512 | BONNEFOI (A.). — [Voir SANDOR (G.), et PEREZ (J. J.)] | 501 |
| —, Uréthane et urée sur l'intestin | 509 | BONNET (M.-R.) et LELU (M ^{lle} P.). — Alcools et excitabilité | 506 |
| — et BERNHEIM (M. L. C.). — Oxydations tissulaires | 381 | BONORINO UDAONDO (CARLOS). — Métabolisme basal et cycle menstruel | 319 |
| BERNHHEIM (M.). — Voir MOURIQUAND (G.) et —] | 377 | BOGHER (L. E.). — Vitamine G | 362 |
| BERNHHEIM (MARY L. C.). — [Voir BERNHEIM (F.) et —] | 381 | BOQUIEN (Y.). — [Voir LAIGNEL-LAVASTINE (M.) et —] | 384 |
| BERTKAND (G.). — Distinction honorifique | 111 | BORDIER (H.). — Nouveau signe de la mort réelle | 319 |
| — et ANDRITCHIEVA (M ^{lle} M.). — Zinc des feuilles étioilées | 442 | BOTTU (H. E. A. M.). — Distinction honorifique | 18 |
| — et SILBERSTEIN (L.). — Soufre et phosphore du blé | 442 | BOUCHACOURT (L.). — Ichtyophagie | 438 |
| BETHOUX (L.). — Albuminurie massive des tuberculeux | 378 | BOUCKAERT (J. J.), HEYMANS (C.) et RÉONIERS (P.). — Bradycardie par les digitaliques | 59 |
| — et BLANCHET (F.). — Sol, eaux d'alimentation, cancer | 186 | —, [Voir HEYMANS (C.), et RÉONIERS (P.)] | 58 |
| BEZANÇON (F.), WEIL (MATHIEU-P.), DELARUE et OUMANSKY. — Rhumatisme tuberculeux | 438 | BOUGAULT (J.) et CATTÉLAIN (E.). — Élimination de P ³ O ³ dans le dosage du sodium | 115 |
| BEZSSONOFF (N.) et DELIRE (A.). — Identification de la vitamine C | 502 | —, M ^{lle} HARRY (Z.) et M ^{lle} PINGUET (A.). — Cyanures alcalins et sucres réducteurs | 436 |
| BHATIA (B. B.) et BURN (J. H.). — Ether et syst. sympathique | 447 | — et LEBOUCCQ (I.). — Dosage du formol | 186 |
| BIBESCO (J.). — [Voir VINTILESCO (J.) et —] | 118 | — et —. — Dosage des méthylols | 436 |
| BIGLOW (N. H.). — [Voir JACOBS (W. A.) et —] | 501 | BOUILLAT (M. E.) et TALEC (D.). — Doses et tolérance de l'huile d' <i>Hydnocarpus Wightiana</i> | 445 |
| BILLET (H.). — Nommé doyen | 207 | BOUILLLOT (JEAN) et LEULIER (M.). — Camphocarbonates d'alcaloïdes | 434 |
| BILLEWICK-STANKIEWICZ (J.). — [Voir RASZEJA (F.) et —] | 628 | BOULANGER (PAUL). — [Voir POLONOVSKI (M.) et —] | 384 |
| BINET (LÉON), ARNAUDET (A.) et MARQUIS (M ^{lle} M.). — Toxicité de l'urée | 111 | —, [Voir POLONOVSKI (M.), BIZARD (G.) et —] | 110 |
| — et MAOROU (J.). — Composés du soufre et croissance | 111 | BOULIN (R.). — [Voir LABRÉ (MARCEL), et DACNOIS] | 574 |
| — et MORIN (G.). — Dinitrophénol et poissons | 629 | —, [Voir LABRÉ (M.), et PERINESCO (M.)] | 111 |
| BING (F. C.). — [Voir EVELETH (M. W.), et MYERS (V. C.)] | 503 | BOULNOIS (J.) et CHANGARIN. — Intoxication par <i>Thevetia nerifolia</i> | 443 |
| —, [Voir HEINLE (R. W.) et —] | 503 | BOUQUET (J.). — Produits de beauté tunisiens | 96 |
| BIOY (E.). — [Voir LOEPER (M.), SOUTIE (P.) et —] | 444 | BOURGEOIS (L. Ch. A.). — Distinction honorifique | 18 |
| BIZARD (G.). — [Voir POLONOVSKI (M.), et BOULANGER (P.)] | 110 | BOURGEOIS (A.). — Cyanure de mercure et gonococcie | 186 |
| BLADES (B.). — [Voir GRUBER (C. M.), OLCH (I. Y.) et —] | 636 | | |

| | Pages. | | Pages. |
|--|----------|---|--------|
| CHANGARIN. — [Voir BOULNOIS (J.) et —] | 445 | GLOBE (R.). — Médaille d'argent à l'Académie de Médecine. | 255 |
| CHANUTIN (A.) et LUDEWIG (S.). — Cholestérol et lipides des rats. | 562 | COLEMAN (G. H.). — [Voir STANLEY (W. M.). — GREER (C. M.) SACKS (J.) et ADAMS (R.).] | 256 |
| CHAO (S. S.). — [Voir REINER (L.) et —]. — [Voir REINER (L.), LEONARD (C. S.) et —]. | 126 | COLIN (H.) et GUEGUEN (E.). — Floridoside des Floridées. | 442 |
| CHAPPELLE (Ph.). — L'apiol liquide. | 442 | COLIN (LOUIS-PIERRE). — Distinction honorifique. | 160 |
| CHAPMAN (C. W.) et MORRELL (C. A.). — Dosage biologique de digitale et strophanthus. | 59 | CONDÉ (DE) et HEUDEBERT (Ch.). — Valeur boulangère des farines. | 440 |
| CHARLES (A. F.) et SCOTT (D. A.). — Héparine (I et II). | 565 | COOK (C. F.). — [Voir BRILL (H. C.) et —]. | 383 |
| — [Voir SCOTT (D. A.) et —]. | 565 | CORDET (R. E.), GEISINGER (H. H.) et HOLMES (H. N.). — Essai au Cl^{35}Sb pour la vitamine A. | 55 |
| CHARONNAT (R.). — <i>La chimie des noyaux aromatiques. La radio-activité artificielle</i> (Revue). | 604, 667 | CORDEBAUD (H.). — [Voir GILLOT (P.). — et TUGAKOV (Y.).] | 137 |
| — et DEGLAUDE (LOUIS). — <i>Les critères de pureté de la digitaline cristallisée</i> | 193 | CORDIER (PAUL-VICTOR). — Condensation de l'acide benzylpyruvique. | 374 |
| — et —. <i>Quervelle de mots : digitaline ou digitoxine?</i> | 208 | —, — Nomination. | 238 |
| — [Voir DELARY (R.). — et JANOT (M.).] | 380, 381 | CORLI (C. S.). — [Voir GNADINGER (C. B.) et —]. | 188 |
| CHARPENTIER (PAUL). — <i>Sur le système sonéryl et pyramidon</i> | 328 | COSTA (S. F. GOMES DA). — Arsenicaux anthelmintiques. | 124 |
| CHARTIER (J.). — [Voir MAHEU (J.) et —]. | 280, 347 | COSTIL (L.). — [Voir CULNETTE (A.), SAENZ (A.) et —]. | 446 |
| CHASE (B. W.) et LEWIS (H. B.). — <i>d,l</i> -méthionine. | 561 | COSTOPANAGIOTIS (C.). — Action diurétique des digitaliques. | 60 |
| CHATON. — Maisons à cancer. | 627 | COTTET (JULES). — Activité fonctionnelle rénale. | 379 |
| CHATRON (M.). — Bilan acido-basique urinaire. | 378 | COTUI (F. W.). — Procaine. | 511 |
| —, — Microdosage du S par néphélométrie. | 113 | —, — Narcotiques et procaine. | 511 |
| —, — Dosage du soufre sanguin. | 114 | COUDER (R.). — [Voir RICHET fils (Ch.) et —]. | 444 |
| CHAUCHARD (A. B.) et CHAUCHARD (PAUL). Chloroforme et excitabilité des Crustacés. | 446 | COULLON (H.). — Poésie à l'occasion du banquet de l'Internat. | 138 |
| CHAUCHARD (PAUL). — [Voir CHAUCHARD (A. B.) et —]. | 446 | COULON (A. DE). — [Voir VILÈS (F.) et —]. | 446 |
| CHENEY (R. H.). — Caféine et fatigue du muscle (I et II). | 419 | COUREAUD (L. H.) et CASTELLA (L.). — Séro-flocculation dans les tuberculoses. | 186 |
| CHEVALIER (J.). — [Voir BRUÈRE (P.) et —]. | 410 | COURMONT (P.), GARDÈRE (H.) et PICHAT (P.). — Sels d'or et urines des tuberculeux. | 319 |
| CHEVILLON (G.). — [Voir DESPLAS (B.). LAUNOY (L.) et —]. | 444 | COUTOIS (A.) et NIOUSSIKINE (B.). — Alcool et muscles antagonistes. | 506 |
| CHEVREY (LOUIS). — Nécrologie. | 63 | COURTOIS (JEAN). — [Voir FLEURY (P.) et —]. | 114 |
| CHEYMOL (J.). — [Voir HÉRISSEY (H.) et —]. | 418 | CRED (R. S.) et HERTZ (D. H.). — Strychnine et réflexes. | 575 |
| CHINASSI HAKI (A.). — [Voir BAUER (R.) et —]. | 441 | CREUZÉ (P.). — [Voir AIMÉ (P.), — et KRESSER (H.).] | 440 |
| CHIRAY (M.) et BAUMANN (J.). — Intoxication intestinale. | 376 | CRITTENDEN (P. J.). — Métaphène. | 120 |
| CROAY (ANDRÉ). — Conservation des poudres d'organes. | 443 | CROUZON (O.), LOISEAU (G.) et LAVFAILLE (A.). — Prophylaxie par vaccinations associées. | 626 |
| CHODAT (ROBERT). — Nécrologie. | 619 | CRUCHAUBEAU (G. E.). — Nécrologie. | 207 |
| CHORINE (V.). — [Voir MARCBOUX (E.) et —]. | 628 | CUNY (LOUIS) et ROBERT (J.). — Oxydation et microdosage de l'urée. | 115 |
| CLAUDE (H.), MASQUIN (P.), DUBLEAU (J.) et BONNARD (Mlle Y.). — Polypeptides dans les psychoses alcooliques. | 191 | CURIE (M ^{me}). — Nécrologie. | 159 |
| CLAUDIAN (I.). — [Voir NANO (I.), JONESCO (D.), — et BRILL (A.).] | 439 | CUTLER (J. T.). — Intoxication par CCl_4 chez le chien. | 255 |
| CLAVERA (S. M.). — [Voir VOLMAR (Y.) et —]. | 114 | CUTTING (W. C.). — [Voir TAINTER (M. L.) et —]. | 630 |
| CLÉMENT (JEAN-M.-Ch.). — Distinction honorifique. | 48 | CUZIN (LÉON). — Lettre ouverte à M. le professeur PERROT. | 97 |

| Pages. | Pages. |
|--|--------------------|
| D | |
| DAITZ (W.). — Sel alimentaire . . . | 166 |
| DALRY. — Distinction honorifique . . | 64 |
| DAMANY (C. J. J.). — Nomination . . | 237 |
| DAMIENS (A.). — Prix LA CAZE. . . | 237 |
| DANKE (R.). — Abaque pour le calcul de la constante d'AWBARD. | 118 |
| — Gamme — étalon pour dessé- ration. | 113 |
| — Production de nitrites dans une eau | 381 |
| DANIELSON (I. S.). — Acides aminés dans le sang | 503 |
| DANY (H.). — [Voir LOEPEL M.], LE- MAIRE (A.) et —. | 632 |
| DARMON (M ^{lle} M.). — Phénylacétyl- carbinol et ses éthers-oxydés . . . | 374 |
| DAUNOIS — [Voir LABBÉ (MARCEL), BOU- LIN R.] et —. | 574 |
| DAUTREBANDE (L.). — Hypertension ré- flexe par nitrite d'amyle | 63 |
| — Paralyse périphérique par le benzol | 634 |
| — Prix à l'Académie de Médecine. . | 255 |
| — et WAUCOMONT (R.). — Action du benzol | 119 |
| DAVID (ROBERT). — [Voir RÉGNIER (J.), et —]. | 321, 468, 547, 593 |
| DAVIS (J. E.) et VAN DYKE (H. B.). — Consommation d'O ₂ des souris . . | 54 |
| DEBRÉ (R.). — [Voir RAMON (G.) et —]. | 437 |
| DECHARNEUX (G.). — Besoin d'oxygène et son traitement. | 119 |
| DE COULON (A.). — [Voir VLÈS (F.) et —]. | 446 |
| DE EDS (P.). — [Voir TAINTER (M. L.), BOYES (J. H.) et —]. | 629 |
| DEGLAUE (LOUIS). — [Voir CHARONNAT (R.) et —]. | 193, 208 |
| DE HOZ (MARTINEZ R.). — [Voir MAS- CIOTTRA (R. L.) et —]. | 379 |
| DEJEAN (E.). — Essai de la digitale. . | 163 |
| DELARY (R.), CHARONNAT (R.) et JANOT (M.-M.). — Eaux du Ballon d'Al- sace | 380, 381 |
| — et —. Variations d'une source thermale à Plombières | 381 |
| DE LA CUESTA (G. S.). — [Voir ZUNZ (E.) et —]. | 121 |
| DELAURE. — [Voir BEKANCOW (F.), WEIL (M.-P.), et OUMANSKY]. . | 438 |
| DELBET (P.). — Mortalité par cancer. . | 187 |
| DELEPINE (M.). — Distinction honori- fique | 144 |
| DELINÉ (A.). — [Voir BEZSONOFF (N.) et —]. | 502 |
| DELPRAT (J.). — [Voir MERCIER (F.) et —]. | 632 |
| DELSART (PIERRE). — Solutions mer- curielles injectables. | 344 |
| DEMANCHE (L.). — [Voir BOVET (D.) et —]. | 256 |
| DENIGES (G.). — Sur les sulfonamides. . | 317 |
| DEROT (MAURICE). — Créatininémie. . | 190 |
| DESROCHES (JEAN). — Les tests de l'in- doxylène et de l'indoxylurie . . . | 402 |
| — [Voir BACH (D.) et —]. | 501 |
| DESCHAMPS (M ^{lle} A.). — Ether, cocaïne, hachich, peyotl et démence précoce. . | 438 |
| DESGREZ (A.), RATHERY (F.) et WOLFF (R.). — Cure de Vittel-lépar. . . . | 380 |
| DESOLLE. — [Voir DUVOIR et —]. . . . | 259 |
| DESPLAS (B.), LAUNOY (L.) et CHE- VILLON (G.). — Soufryl sodique pour l'anesihésie. | 444 |
| D'ESTE (G.). — Gazométrie (I et II) . . | 116 |
| DEUEL (H. J.), MAC KAY (E. M.), JÄ- WEL (P. W.), GULICK (M.) et GRU- NEWALD (C. F.). — Glycogène formé dans la cétose | 502 |
| — [Voir BUTTS (J. S.) et —]. | 54 |
| DEVRIKNDT (Ch.). — [Voir PAGET (M.), LANGERON (L.) et —]. | 115 |
| DIENERT (F.). — Examen bactériolo- gique des beurres. | 319 |
| DISTZEL (R.) et STEEGER (O.). — Stéri- lisation des solutions d'alcaloïdes. . | 471 |
| DILL (D. B.), JONES (B. F.), EDWARDS (B. T.) et OERRY (S. A.). — Eco- nomie salée dans la chaleur. . . . | 56 |
| DOLIQUE (R.). — Notice nécrologique sur LOUIS-ALBERT GASCARD. . . . | 490 |
| DOMANGE (LOUIS). — L'eau lourde . . | 144 |
| — Prix CAROURS | 237 |
| DOROGAN (D.). — [Voir RENESCU (N.) et —]. | 627 |
| DORVEAUX (PAUL). — Prix THORLET à l'Académie des Sciences | 254 |
| DORVEAUX (M ^{me} P.). — Nécrologie. . . | 159 |
| DOERIS (R.). — Nomination | 238 |
| DOX (A. W.). — Ethylène-N-N'-bisvé- ronal. | 192 |
| DREYER (N. B.). — Intestin et alca- loïdes de l'opium. | 573 |
| — et MOREASH (R. A.). — Pharmaco- logie de l'utérus | 636 |
| DREYFUS (A. G.). — [Voir SIDI EDWIN et —]. | 384 |
| DRILHON (M ^{me}). — Médaille à l'Acade- mie de Médecine | 255 |
| DURLINEAU (J.). — [Voir CLAUDE (H.), MASQUIN (P.), et BONNARD (M ^{lle} Y.)]. | 191 |
| DUBOURG (H.). — « Au vaisseau de la République » (Ode d'HORACE). . . | 213, 240 |
| DUFAY (EM.) et TORALDE (L.-G.). — Les substances vénéneuses dans les hô- pitaux, cliniques, etc. | 121 |
| — et —. Le charançon, le datura et la loi. | 193 |
| — [Voir FLEURY (P.) et —]. | 378 |
| DUFOUR (H.). — Le sero-médicament « Lita » | 191 |
| DUNCAN (J. T.). — [Voir BARLOW (O. W.) et —]. | 505 |
| DUPAIX (M ^{lle} A.). — [Voir LASSEUR (Ph.), VERNIER (P.), et GEORGES (L.)]. . | 625 |
| DUQUENOIS (P.). — Antipyrine dans le pyramion | 112 |
| — Antimoine trivalent et Sb penta- valent | 218 |
| — Fixation de SbO ₂ H par quelques acides-alcools aromatiques . . . | 374 |
| — [Voir LARODE (E.) et —]. | 113 |
| — [Voir VOLMAR (Y.) et —]. | 373 |
| DURIER. — Promotion. | 238 |
| DU VIGNEAUD (Lire: VIGNEAUD (Du)). . | 561 |
| DUVOIR et DESOLLE. — Secret profes- sionnel. | 259 |

| | Pages. |
|--|--------|
| DYER (H. M.). — [Voir VIGNEAUD (V. DU), — et HARMON (J.)] | 564 |

E

| | |
|---|-----|
| ECK (M.). — [Voir UNGAR (G.) et —] | 633 |
| ECKHARDT (G.). — [Voir MARX (H.) et —] | 575 |
| ECKSTEIN (H. C.). — Glycogène chez le rat. | 565 |
| EDDY. — Actions d'oxydo-réduction par les matières tinctoriales. | 31 |
| EDDY (N. B.). — Méthochlorures de morphine et de codéine. | 573 |
| —, Phénanthrène et dérivés. | 574 |
| —, [Voir WOODS (G. G.) et —] | 510 |
| EDS (F. DE). — [Voir TAINTER (M. L.), BOYES (J. H.) et —] | 629 |
| EDWARDS (H. T.). — [Voir DILL (D. B.), JONES (B. F.), — et OBERY (S. A.)] | 56 |
| EICHLER (O.) et MOORE (H.). — Toxicité de la caféine | 420 |
| EISENDRATH (D.). — [Voir SAENZ (A.) et —] | 438 |
| ELVERJER (C. A.). — [Voir SCHULTZE (M. O.) et —] | 564 |
| EPSTEIN (D.). — Intestin des Batra- ciens. | 635 |
| ERE (W. H.). — [Voir BAZETT (H. C.) et —] | 508 |
| ENNER (M ^{re} B.). — [Voir RAMON (G.) et —] | 440 |
| ERNSTENE (A. C.) et LEWIS (S.). — Vomissement par la quinine (I et II). | 627 |
| ESSEX (H. E.). — [Voir THORP (E. G.), — et MANN (F. C.)] | 639 |
| ESTE (G. D.). — Gazométrie (I et II). | 416 |
| EULER (U. S. von). — Consommation d'oxygène du muscle. | 630 |
| EUNY (J.). — Recherche de l'antipyr- ine dans le pyramidon. | 442 |
| EVELETH (M. W.), BING (F. C.) et MYERS (V. C.). — Fer et anémie. | 503 |

F

| | |
|---|-----|
| FABRE (R.). — Perméabilité placen- taire. | 566 |
| —, Voyage en Roumanie. | 40 |
| FABRÈQUE (Félix). — Nécrologie. | 92 |
| FAIRHALL (L. T.) et HEIM (J. W.). — Microdosage des chlorures. | 484 |
| FAYREL (GEORGES). — Nomination. | 254 |
| FEIL (A.). — Pratiques nocives de coiffure. | 437 |
| —, [Voir HEIM DE BALSAC (F.) et —] | 58 |
| FEIST (K.). — Pour corriger la saveur de I K. | 262 |
| FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.). — Do- sage de la santonine. | 113 |
| FRUILLON (J.-Ch.). — Nécrologie. | 64 |
| FISSINGER (NOEL). — Carence en cel- luloses. | 412 |
| FINELLE. — Nomination. | 255 |

Pages.

| | |
|--|---------------|
| FISK (M. E.) et UNDERHILL (F. P.). — Anesthésiques naphthaléniques. | 512 |
| —, [Voir BARBOUR (H. G.) et —] | 629 |
| FLEURY (PAUL). — Glycérophosphomo- lybdates. | 417 |
| — et COURTOIS (J.). — Dosage direct des iodures. | 414 |
| — et —, Précipitation des sucres et des polyols. | 413 |
| — et DUBAU (E.). — Urine à mucine vraie. | 378 |
| — et LANGE (JACQUES). — Acide perio- dique et corps polyhydroxylés. | 434 |
| — et —, Dosage de l'ac. périodique en présence de IO^3H . | 436 |
| FOLIN (O.). — Dosage de l'acide urique. | 566 |
| FONTAINE (RENÉ). — Mucus gastrique. | 414 |
| —, [Voir MONCEAUX (R. H.) et —] | 376 |
| FOSSE (R.) et BRUNEL (A.). — Acide allantoinique des Champignons. | 441 |
| FONZES-DIACON. — Phosphore de zinc. | 416 |
| FOUASSIER (M.). — Lait formolés. | 567 |
| FOUQUET (H.). — Eau de Cologne à 60°. | 263 |
| FOURNEAU (E.). — Distinction honori- fique. | 92 |
| —, TREFOUET (J.), TREFOUET (M ^{me} J.), BOYET (D.), et KOETSCHET (P.). — Chimiothérapie arsenicale des try- panosomes. | 57 |
| FOX (H. M.) et ROCHE (J.). — Chloro- croquine. | 377 |
| FOYN (ERNEST). — Dosage de la léc- ithine. | 414 |
| FRANCE (C.). — [Voir SANTENOISE (D.), —, MERLEIN (L.) et VIDACOVITCH]. | 110, 380, 632 |
| FRANÇOIS (EDM.). — Cafés utilisés à Madagascar. | 441 |
| FRANÇOIS (M ^{re} M.-Th.). — Gélification des huiles d'Aleurites par les sels halogénés d'antimoine. | 269 |
| FREEMAN (W. G.). — Sous-produits du sucre de canne. | 569 |
| FRENCH (B. S.). — [Voir HATCHER (R. A.) et —] | 122 |
| FRÈREJACQUE (M.). — Acide urique oxydé en présence de glycolle. | 374 |
| FREYTAG (F. C.) et SMITH (H. G.). — Stérols, vitamines et antioxygènes du foie de bœuf. | 53 |
| FROMHERZ (HANS). — Pharmacologie du nerf myélinisé. | 575 |
| FROMHERZ (K.). — Digitale. | 60 |
| —, Glucosides cardiotoniques. | 61 |
| —, [Voir GEGGENHEIM (M.), — et KARRER (W.)] | 60 |
| FURMAN (N. H.). — [Voir ALLEN (N.) et —] | 184 |

G

| | |
|---|-----|
| GALAVIELLE (L.). — Honorariat. | 207 |
| GALLAIS (FD.). — [Voir LEYKUF (J.) et —] | 190 |
| GALLARDO (ANGEL). — Nécrologie. | 458 |
| GANDER (G.). — Intoxication des la- pins par furfural. | 382 |

| | Pages. |
|---|----------|
| GADEWANN (IDA). — Dionine. | 374 |
| GARDER (H.). — [Voir COURMONT (P.), — et PICHAT (P.)]. | 319 |
| GARNAL (PAUL). — A l'assaut du syndi- calisme pharmaceutique. | 169 |
| GASCARD (LOUIS-ALBERT). — Nécrolo- gie. | 133, 490 |
| GATES (L. W.). — [Voir KLARMANN (E.). SHTERNOV (V. A.) et —]. | 383 |
| GATTEFOSSÉ. — Essence de bergamote. | 261 |
| GAUCHER (LOUIS). — Antiseptique dé- rivé de la quinoléine. | 187 |
| GAUHE (G.). — Essais de l'argent col- loïdal chimique. | 114 |
| GAUTRELET (J.). — Inactivation des alcaloïdes. | 384 |
| GEILING (E. M. K.). — [Voir GROLLMAN (A.) et —]. | 121 |
| GEISINGER (H. II.). — [Voir CORSET (R. E.), — et HOLMES (H. N.)]. | 55 |
| GEORGIADIS BEY (N.). — Nécrologie. | 206 |
| GEORGES (M ^{lle} L.). — [Voir LASSEUR (Ph.), VERNIER (P.), DUPAIX (A.) et —]. | 625 |
| GÉRARDIN. — Inauguration du monu- ment SÉRULLAS. | 237 |
| — Distinction honorifique. | 138 |
| GEROCK (J. E.). — Nécrologie. | 206 |
| GESSNER (O.). — Poisons convulsi- vants et muscles lisses. | 576 |
| — et MÖLLENHOFF (P.). — Alcaloi- des de la salamandre. | 382 |
| GIBERTON (A.). — Colorimétrie de H ² S, des sulfures et hyposulfites. | 435 |
| GILLOT (P.), CONDÉHARD (H.) et TUC- KOV (Y.). — <i>Titrage des tanins</i> | 137 |
| — et TUCKOV (Y.). — <i>Contribution à l'étude de quelques tanins</i> | 257 |
| GINSBERG (A. M.). — [Voir STOLAND (O. O.) et —]. | 638 |
| GIRARD (ANDRÉ). — Standardisation des préparations de folliculine. | 442 |
| GIRARD (R.) et BRANCOURT (A.). — Crevettes d'Indochine. | 57 |
| — et —. — Thérapeutique chinoise. | 444 |
| GIRAULT (FERNAND). — <i>Sur le dosage de l'acide lactique</i> | 331, 448 |
| — Notice nécrologique sur le pro- fesseur FABRÈGE. | 92 |
| GIROUX (J.) et SUSPUGOAS (J.). — <i>Mor- phologie externe du Grindelia ro- busta Nutt</i> | 265 |
| GIVENS (M. H.) et MACY (I. G.). — Chi- mie du lotus humain. | 562 |
| GLAUBACH (S.) et MOLITOR (H.). — Do- sages des extraits de post-hypo- physe. | 121 |
| GLEDHILL (J. D.). — [Voir BARLOW (O. W.) et —]. | 448 |
| GRAY (PIERRE) et SCHMID (R.). — Splanch- nique et novarsénobenzol. | 124 |
| GNADINGER (C. B.) et COHL (C. S.). — Chimie des fleurs de pyréthre. | 188 |
| GOKHALÉ (G. K.). — [Voir PARANJPE (A. S.) et —]. | 123 |
| GOLD (H.) et MODELL (W.). — Quini- dine et cœur de chien. | 62 |
| GOLDBLATT (M. W.). — Ergotamine et lactates sanguins. | 636 |
| GOLSE (J.). — Colorimétrie du cuivre. | 318 |
| — Cuivre dans les vins. | 318 |

| | Pages |
|--|----------|
| GOLSE (J.). Cuivre dans les eaux dou- ces. | 318 |
| — Leçon inaugurale. | 139 |
| — et HUGOT (J.). — Reaction de PEO- CKER et eau de laurier-cerise. | 117 |
| GOMES DA COSTA (S. F.). — Arseni- caux anthelmintiques. | 124 |
| GORIS (A.). — Altération spontanée des solutions d'héroïne. | 189 |
| — <i>Nécessité de créer une industrie de la corde à catguts</i> | 513 |
| — Distinction honorifique. | 160 |
| — Le 82 ^e Congrès de l'American pharmaceutical Association. | 248 |
| —, CHALMETA (A.) et CHALMETA (M ^{me} C.). — <i>La coca et les décrets de 1930 et de 1931</i> | 571, 645 |
| GOUNELLE (H.). — [Voir MEKKLEN (Ph.) et —]. | 112, 190 |
| GOWER (W. E.) et VANDER ERVE (J.). — Intoxication par véronal. | 308 |
| GRAHAM (J. G.). — Antisepsie intesti- nale chez les souris. | 320 |
| GREAVES (J. D.) et SCHMIDT (C. L. A.). — Bile et vitamine D. | 562 |
| GREER (C. M.). — [Voir STANLEY (W. M.), COLEMAN (G. H.), —, SACKS et ADAMS]. | 256 |
| GRÉLOT (P.). — Honorariat. | 207 |
| GREWAL (K. S.). — Dérivé de l'hexyl- résorcinol. | 256 |
| GRIPPE SOLEIL. — En famille. | 232 |
| GROLLMAN (A.) et GEILING (E. M. K.). Injections de pituitrine, pitressine et pitocine. | 121 |
| GROSS (E.) et GROSSE (A.). — Toxicol- ogie de l'ortho-tricrésylphosphate. | 320 |
| GROSSE (A.). — [Voir GROSS (E.) et —]. | 320 |
| GRUBER (C. M.), OLCH (I. Y.) et BLADES (B.). — Myocardite expérimentale. | 636 |
| GRUNEWALD (C. F.). — [Voir DEUEL (H. J.), MAC KAY (E. M.), JEWEL, GULICK et —]. | 502 |
| GUÉOUEN (E.). [Voir COLIN (II.) et —]. | 442 |
| GUEST (G. M.) et WARKANY (J.). — Ac- tion de fortes doses d'ergostérol irradié. | 54 |
| GUGOENHEIM (M.), FROMHERZ (K.) et KARRER (W.). — Fractions des glu- cosides de la digitale. | 60 |
| GUILLAUME (A.) et LÉGO (L.). — Chi- mie des myrtilles. | 567 |
| GUILLACMIN (Ch. O.). — Calcium san- guin. | 109 |
| GULICK (M.). — [Voir DEUEL (H. J.), MAC KAY (E. M.), JEWEL, — et GRU- NEWALD.]. | 502 |
| GURCHOT (C.), HANZLIK (P. J.) et SPAUL- DINO (J.). — Iodobismuthite de so- dium. | 127 |
| GUTMANN (M. J.). — Allergie au hou- blon. | 445 |

H

| | |
|--|-----|
| HAAS (H. B.). — [Voir HATCHER (R.) et —]. | 119 |
| HABABOU-SALA (J.). — Méline <i>per os</i> dans la fièvre ondulante. | 319 |

| Pages. | Pages. |
|--|--|
| JACQUINOT (TONY). — [Voir BOUTARIC (A.) et —]. 410 | KAUFFHEIL (L.) et RAPPAPORT (F.). — Cholérèse par acide 5-iodo-salicylique. 423 |
| JAHR (E. G.). — Pharmacologie des sulfocyanures. 631 | KEESER (E.). — Morphine et ferments. 573 |
| JALOUSTRÉ (L.-A.). — Distinction honorifique. 48 | KELLER (E.). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et —]. 187 |
| JANOT (M.-M.). — <i>Analyse d'un baume du Salvador</i> (b. du Pérou) authentique. 219 | KELLY (E.). — [Voir PARSONS (H. T.) et —]. 55 |
| — <i>La vanille. Production, consommation et réglementation</i> 309 | KENNARD (MARG. A.). — [Voir JACOBSEN (C. F.) et —]. 638 |
| — [Voir DELABY (R.), CHARDONNAT (R.) et —]. 380 | KEHN (E.). — [Voir RIVOIRE (R.) et —]. 412 |
| JARRICOT (J.). — Oxygénothérapie hypodermique. 626 | KHOURI (J.). — Cas d'oxalémie. 319 |
| JATRIDÈS (D.). — [Voir IATRIDÈS]. 115 | — Fluorescence des piquettes de raisins secs. 110 |
| JEHL (XAVIER). — Nécrologie. 254 | — Recherche de l'acide β -oxybutyrique. 379 |
| JERMSTAD (AXEL). — Matières grasses du cannabis sagrara. 442 | KILLINEN (K.). — [Voir STAMM (J.) et —]. 189 |
| JEWEL (P. W.). — [Voir DEUEL (H. J.), MAC KAY (E. M.), —, GULICK et GRUNEWALD]. 502 | KIRK (E.). — [Voir VAN SLYKE (D. D.), PAGE (I. H.) et —]. 567 |
| JODLAUER (A.). — Acide filicique. 123 | KLARMAHN (E.), SHTERNOV (V. A.) et GATES (L. W.). — Chlorophénols. 383 |
| JOHNSON (C. C.), HANZLIK (P. J.), MARSHALL (D. C.) et MEHTENS (H. G.). — Iodobismutol et syphilis. 128 | KLEINER (I. S.) et TAUBER (H.). — Dosage du glucose et lactose de l'urine. 378 |
| — [Voir HANZLIK (P. J.), SEIDENFELD (M. A.) et —]. 428 | KLING (A.). — Stérilisation des eaux d'alimentation par l'argent. 438 |
| JOHNSON (J. R.). — [Voir BEAN (F. R.) et —]. 191 | KLOTZ (A.). — [Voir AUBRY (M.) et —]. 190 |
| JOHNSTON (C. G.). — [Voir ANDREWS (J. C.) et —]. 504 | KNOEFEL (P. K.). — Paraldehyde. 506 |
| JOLTRAIN (E.). — Choc émotionnel. 376 | KOETSCHET (P.). — [Voir FOURNEAU (E.), TREFOUËL (J. et M ^{me} J.), BOVET (D.) et —]. 57 |
| JONES (B. F.). — [Voir DILL (D. B.), —, EDWARDS (H. T.) et OBERY (S. A.)]. 56 | KOHN (R.). — Théocine. 639 |
| JONES (J. H.). — Parathyroïdes et ergostérol irradié. 53 | KOLTHOFF (I. M.) et NOPONEN (G. E.). — Colorimétrie des nitrates. 184 |
| JONESCO-MATIU (AL.) et POPESCU (M ^{me} A.). — Mercurimétrie de l'ion P^{4+} 113 | — SANDELL (E. B.) et MOSKOVITZ (B.). — Dosage des nitrates. 184 |
| JONESCO (D.). — [Voir NANO (I.), —, CLAUDIAN (I.) et BRULL (A.)]. 439 | — et YUTZY (H.). — Dosage néphélométrique du chlore. 185 |
| JOURDAN (F.). — [Voir HERMANN (H.) et —]. 510 | KOMANT (W.). — Intestin et caféine. 120 |
| JOUSSET (A.). — Tuberculose traitée par l'allergine. 384 | KOPACZEWSKI (W.). — <i>Activité des ferments et effet anionique</i> 391 |
| JOYEUX (Ch.). — Piqûres de scorpions. 439 | — Homœopathie et homœopathes. 570 |
| JULLIEN. — Hémodiculture dans la fièvre ondulante. 187 | — [Voir ARCISZEWSKI (W.), — et ROSNOWSKI (M.)]. 570 |
| JULLIEN (JOS.). — Brucelloses humaines. 439 | KOPPANYI (TH.), MURPHY (W. S.) et KROP (S.). — Sur les barbiturates. 507 |
| JULLIEN (). — [Voir ROZIER () et —]. 149 | KOZELKA (F. L.), HART (E. B.) et BOHSTEDT (G.). — Chloas parathyroïdiques. 56 |
| K | |
| KAHANE (E.). — Dosage du titane dans les pommades. 413 | KRANTZ (J. C.). — [Voir CARR (C. J.), MUSSER (R.), SCHMIDT (J. E.) et —]. 566 |
| — [Voir LEMATTE (L.), BOINOT (G.) et —]. 118 | KRAYBILL (H. H.). — [Voir SURRWSBURY (C. L.) et —]. 505 |
| KAHN (J.). — [Voir SOBOTKA (H.), HOLZMAN (M.) et —]. 191 | KRESSER (H.). — [Voir AIMÉ (P.), CREUZÉ (P.) et —]. 440 |
| KALK (H.) et BRANISTEANU. — Sécrétion biliaire. 123 | KREWSON (C. F.). — [Voir BARKENBUS (C.) et —]. 488 |
| KAMINER (STANISLAS). — [Voir LANDAU (AN.) et —]. 444 | KROP (S.). — [Voir KOPPANYI (TH.), MURPHY (W. S.) et —]. 507 |
| KARNER (W.). — [Voir GUGGENHEIM (M.), FROMHERZ (K.) et —]. 60 | KRUSE (H. D.), ÖRENT (E. R.) et MC COLLUM (E. V.). — Sang dans la carence en magnésium. 55 |
| KAUFFHIL (L.) et NEUBAUER (E.). — Diurèse par déhydrocholate Na. 123 | KUCERA (C.). — Narcose au chloral. 503 |
| | KUSCHINSKY (G.) et VIAUD (P.). — Adrénaline et muscle. 637 |
| | KWIATKOWSKI (ET. L.). — Syphilis et tryparsamide. 383 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|---|----------|
| L | | | |
| LABBÉ (MARCEL), BOULIN (R.) et DAU- NOIS. — Insuline huileuse | 574 | LECOQ (RAOUL). — Déséquilibre ali- mentaire et avitaminoses | 502 |
| —, — et PETRESCO (M.). — Hypogly- cémie alimentaire | 111 | LE COZ (L.-R.-L.). — Prix du minis- tère de la Marine | 111 |
| —, VIOLLE (P.-L.) et NEVEUX (FL.). — Glycurie et diabète rénal | 574 | LEFFLER (M. T.) et BRILL (H. C.). — Esters analogues à la novocaïne | 192 |
| LABES (R.) et RUTENBECK (H.). — Novo- caine et caféine | 571 | LE GARREC (L.-Fr.). — Nécrologie | 206 |
| LABORDE (E.). — Honorariat | 20 | LEGENDRE (J.). — Lutte contre les moustiques | 437 |
| —, Nécrologie | 158 | LEGER (E.). — <i>Dosage de la morphine par le procédé à la chaux</i> | 65, 385 |
| — et DUQUENOIS (P.). — Empoisonne- ment par vérona | 113 | —, L'ergot de seigle et ses prépara- tions | 118 |
| LARORDE (GUX). — L'avenir matériel des jeunes pharmaciens | 61 | LEGER (MARCEL). — Syphilis des im- migrants | 186 |
| LAFFAILLE (A.). — [Voir CROUZON (O.), LOISKAU (G.) et —] | 626 | LEGO (L.). — [Voir GUILLAUME (A.) et —] | 567 |
| LAIGNEL-LAVASTINE (M.) et BOQUIEN (Y.). — Interférométrie et métabolisme basal | 384 | LE GOFF (J.-M.). — Auto-agglutinine du sang | 375 |
| — et d'HECCQUEVILLE (G.). — Modifi- cateurs de la tonalité affective | 444 | LE GRAND (A.) et HERBAUX (N.). — Uré- thane et centre respiratoire | 509 |
| LALANNE (PIERRE) et MATHOU (M ^{lle} Th.). — <i>Aristolochie médicinale de la Guadeloupe</i> | 460 | LEGROUX (RENÉ). — Notice nécrolo- gique sur EM. ROUX | 35 |
| LAMBIN (M ^{lle} S.). — [Voir RÉGNIER (J.) et —] | 78 | LEITES (S.) et ISABOLINSKAJA (R.). — Chimisme et sécrétion biliaires | 637 |
| LANCIEN (A.) et PIVOTEAU (M.). — Étude des solutions colloïdales | 660 | LEJEUNE (J.-B.-H.). — Plantes à es- sences du Congo | 441 |
| LANDAU (AN.) et KAMINER (STANISLAS). — Affections pulmonaires et infec- tions d'alcool | 444 | LELOIR (L.-F.) et NOVELLI (A.). — Ti- trage de l'hormone cortico-surré- nale | 632 |
| LANGE (J.). — [Voir FLEURY (P.) et —] | 436 | LELU (M ^{lle} P.). — [Voir BONNET (M.-R.) et —] | 506 |
| LANGERON (L.). — [Voir PADET (M.), — et DEVRIENDT (Cr.).] | 115 | LEMAIRE (A.). — [Voir LOEFLER (M.), — et DANTY (H.).] | 632 |
| LANTZ (E. M.). — [Voir SMITH (M. C.) et —] | 504 | LEMAITRE (L.), BOINOT (G.) et KAHANE (E.). — Solutions injectables de chlo- rure d'acétylcholine | 118 |
| LARDÉ (R.). — [Voir HAZARD (R.) et —] | 62 | LEMETTRE (A.). — [Voir POLONOVSKI (MAX), POLONOVSKI (MICHEL) et —] | 434 |
| LAROCHE (GUY) et SIMONNET (H.). — Hor- mone antéhypophysaire | 111 | LEMIERRE (A.). — Transmission du rouget au mouton | 187 |
| LASSEUR (Ph.). — Manifestation en l'honneur du professeur | 139 | LENGLEN (M.) et MILHET. — Dosage de la potasse (perchlorate) | 317 |
| —, Distinction honorifique | 19 | LEONARD (C. S.) et CHAO (S. S.). — Chimiothérapie des arsenicaux | 125 |
| —, VERNIER (P.), DUPAIX (M ^{lle} A.) et GEORGES (M ^{lle} L.). — Tension su- perficielle et bactéries | 625 | —, [Voir REINER (L.) et —] | 124, 125 |
| LAUNOY (L.). — Synergies chimiques trypanocides | 127 | —, [Voir REINER (L.), — et CHAO (S. S.).] | 125, 126 |
| —, [Voir DESPLAS (B.), — et CHEVIL- LON (G.).] | 444 | LERICHE. — Guérison de l'entorse | 167 |
| LAVAGNE (J.). — [Voir LESURE (A.), THO- MAS (A.) et —] | 502 | LERMAN (I. A.). — Fleur du lotus cas- pien (N-lombo) | 640 |
| LEBEAU (P.). — Distinction honorifique | 111 | LESNÉ (E.). — Valeur des œufs | 626 |
| LEBER (M ^{lle}). — [Voir VOLMAR (Y.) et —] | 436 | LESURE (A.) et THOMAS (A.). — Dosage du soufre en biologie | 436 |
| LEBOUCQ (JEAN). — [Voir BOUGAULT (J.) et —] | 436 | —, THOMAS (A.) et LAVAGNE (J.). — Les cellules photo-électriques | 502 |
| LECLERC (HENRI). — L'alchémille | 42 | LETULLE (RAYMOND). — Diagnostic bio- logique précoce de la grossesse | 378 |
| —, Les plantains | 189 | LEULIER (A.). — Conférence lors de la cérémonie SÉRULLAS | 238 |
| —, Végétaux oxaligènes et oxalifuges | 189 | LEULIER (MAURICE). — [Voir BOUILLOY (J.) et —] | 434 |
| —, Pharmacologie de la guillemotte | 441 | LEVADITI (C.), MEZGER (J. G.) et SCHÖN (M ^{lle} R.). — Action préventive du stovarsol | 187, 573 |
| LECLERCQ (E.). — [Voir MORVILLEZ (F.) et —] | 118 | LEVERE (P. A.) et HILL (D. W.). — Di- peptide phosphorique de la caséine — et SCHÖRMULLER (A.). — Synthèse d'acide tyrosine-phosphorique | 53 |
| LECOMTE DU NOUY (P.). — Le sérum sanguin | 186 | LEVEUR (JACQUES) et GALLAIS (F.). — Réserve alcaline et chirurgie | 190 |
| LECOQ (RAOUL). — Vitamines B et uti- lisation des glucides | 377 | | |

| | Pages. |
|--|--------|
| LEVIN (D. E.) et LOWY (A.). — Dérivés du dihydroougénol | 383 |
| LEVINE (V. E.) et RICHMAN (E.). — Réaction au Sb Cl ³ | 566 |
| LEVYAT (M.) et MORRELON (F.). — Toxicité de la tryptaflavine (I et II). | 256 |
| LÉVY (M ^{lle} J.). — [Voir TIFFENEAU (M.), — et BROUN (D.).] | 447 |
| LEWIS (H. B.). — [Voir CHASE (B. W. et —).] | 561 |
| — [Voir SILBERMAN (A. K.) et —]. | 561 |
| LIÉRISSON (CAMILLE) et STUART (GEN. O.). — Réaction de Hinton pour la syphilis | 439 |
| LIÉRISSON (G.). — [Voir MARTIN-SANS (E.) et —]. | 524 |
| LIEBERMAN (A. L.). — Activité cardiaque du scillarène B et du gluconate de Ca | 62 |
| LILJESTRAND (G.) et LINDE (P.). — Action des oxy-éphédrines | 638 |
| LIMOUSIN (H.). — Intoxications par les champignons | 190 |
| LINDE (P.). — [Voir LILJESTRAND (G.) et —]. | 638 |
| LINK (K. P.) et WALKER (J. C.). — Catéchol de l'oignon pigmenté | 53 |
| LLAGUET (B.). — Médaille de l'Hygiène à l'Académie de Médecine | 255 |
| LOBSTEIN (J. E.). — <i>Notice nécrologique du professeur E. LABORDE</i> | 556 |
| LOEFER (M.). — Injections intradermiques de lait | 190 |
| — Origines de l'oxalémie | 110 |
| —, LENAIRE (A.) et DANY (H.). — Pharmacologie de la vésicule biliaire | 632 |
| —, MOUGROT (A.) et AUBERTOT (V.). — Lipi-précipitation et eaux minérales | 381 |
| —, SOULIÉ (P.) et BLOY (E.). — Bore dans la maladie de Basedow | 444 |
| LOIR (A.). — Lutte contre le rat | 437 |
| — Le chat ratier à Lyon | 437 |
| LOISEAU (G.). — [Voir CROUZON (O.), — et LAFFAILLE (A.).] | 626 |
| LOMULLER (L.). — Le marché du pétrole | 71 |
| LONGO (BIAGIO). — Jardin botanique de Naples | 152 |
| LORINO (H. S.) et DU VIGNEAU (V.). — Mésocystine | 563 |
| LORMAND (CH.). — Inauguration de la Maison de la Chimie | 246 |
| LOWIS (S.). — [Voir EHNSTENE (A. C.) et —]. | 627 |
| LOWY (A.). — [Voir LEVIN (D. E.) et —]. | 383 |
| LUDWIG (S.). — [Voir CHANUTIN (A.) et —]. | 562 |
| LUDENA (F. P.). — Pharmacodynamie du <i>Trichocereus candicans</i> | 640 |
| LUMIERE (AUG.). — <i>Thiodérivés de l'antimoine en thérapeutique</i> | 129 |
| — Distinction | 255 |
| — et VIGNE (P.). — Existe-t-il des maisons à cancer? | 187 |
| LUTER (C. M.) et HANSEN (H. L.). — Parahydroxyphénylsulfures d'alcoyle | 191 |

M

| | |
|--|-----|
| MACHEBOEUF (M.). — [Voir BASSET (J.), — et SANDOR (G.).] | 376 |
| — [Voir BASSET (J.), WOLLMAN (M ^{me} E.), — et BARDACH (M.).] | 57 |
| MACHT (D. I.) et HARDEN (W. C.). — Produits de condensation des phénols avec les aldéhydes | 320 |
| MACHTOU (R.). — Dosage du pyramidon | 114 |
| MAC KAY (E. M.). — [Voir DEUEL (H. J.), —, JEWEL, GULICK et GRUNEWALD.] | 502 |
| MACY (I. G.). — [Voir GIVENS (M. H.) et —]. | 562 |
| MAGROU (J.). — [Voir BINET (L.) et —]. | 111 |
| MAHEU (J.) et CHARTIER (J.). — <i>Pharmacographie des digitales</i> | 280 |
| MAIGNON (F.). — Rôle alimentaire des graisses | 375 |
| MAILLARD. — Coefficient de — | 416 |
| MALET (P.-B.). — Le XIV ^e Salon des médecins | 85 |
| MALMEJAC (J.). — [Voir TOURNADE (A.) et —]. | 633 |
| MALNY (M.). — Microburette | 436 |
| MALONEY (A. H.). — Antidotismes aux barbiturates | 508 |
| — et TATUM (A. L.). — Cardiazol et coramine | 62 |
| MANCEAU (PIERRE) — [Voir BRETEL (Ph.), — et NABARD (M.).] | 118 |
| MANN (F. C.). — [Voir THORP (E. G.), ESSEX (H. E.) et —]. | 639 |
| MARCHAL (J. G.). — Réaction de Gram | 626 |
| MARCHAND (C.). — Vœux de l'Union des Pharmaciens du Nord de la France | 102 |
| MARCHOUX (E.) et CROIRIN (V.). — Nouveau dérivé de quinoïne | 628 |
| MARÉCHAL (R.). — L'inhalation de nitrine d'amyle | 63 |
| MARENZI (A. D.). — [Voir HUG (E.) et —]. | 631 |
| MARFAN (A.-B.). — Hypophosphatémie | 437 |
| MARKOWITZ (C.) et YATER (W. M.). — Cœur et thyroïde | 122 |
| MARLIANI (ANNA). Une rose d'automne. Dyptique | 250 |
| MAROTEL. — Distomose des ruminants | 187 |
| MARQUIS (M ^{me} M.). — [Voir BINET (L.), ARNAUD (A.) et —]. | 111 |
| MARSHALL (D. C.). — [Voir JOHNSON (C. C.), HANZLIK (P. J.), — et MEHRTENS (H. G.).] | 128 |
| MARSHALL (H. T.) et BARBOUR (H. G.). — Œdème hépatique et hyperthermie | 629 |
| MARTIN (FR.). — Sur le cacodylate de sodium. Essais critiques de quelques réactions du Codex | 21 |
| MARTIN (G.). — Poudre de caoutchouc non vulcanisé | 569 |

| | Pages. | | Pages. |
|---|---------------|--|----------|
| MARTIN-SANS (E.). — <i>L'effort français pour les plantes médicinales</i> | 242 | MEYER (M.). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et —]. | 338 |
| — et LHERITIER (H.). — <i>Racine de salsepareille indigène</i> | 524 | MEZERY (K.). — <i>Barbituriques</i> | 508 |
| MARTINEZ DE HOZ (R.). — [Voir MASCIOTTRA (R. L.) et —]. | 379 | MEZGER (J. G.). — [Voir LEVADITI (G.), — et SCHOEN (M ^{lle} H.)]. | 187, 573 |
| MARX (H.) et ECKHARDT (G.). — <i>Action du barbit</i> | 375 | MIGNOT (RENÉ). — <i>Diète aux pommes cru-s</i> | 443 |
| MASCIOTTRA (R. L.) et MARTINEZ DE HOZ (R.). — <i>Diagnostic de la grossesse</i> | 379 | MILHIRT. — [Voir LENGLEN (M.) et —]. | 347 |
| MASQUIN (P.). — [Voir CLAUDE (H.), —, DUBLINEAU (J.) et BONNARD (M ^{lle} Y.)]. | 191 | MILLAT (LUCIEN). — [Voir RAYMONO-HANET et —]. | 533 |
| MASSY (R.). — <i>Hydrologie et climatologie dans les études</i> | 380 | MILLER (C. D.) et ABEL (M. G.). — <i>Adsorption de la vitamine B¹</i> | 56 |
| — — <i>Radio-activité des eaux de Saint-Sauveur</i> | 380 | MILIZNER (R.). — <i>Bien de méthylène antidote d-s cyanures</i> | 30 |
| — et TEVNIÉ (J.). — <i>Climatologie de Barèges en 1932</i> | 380 | MOEHL (W.). — [Voir GOLO (H.) et —]. | 62 |
| MATHOU (TRÉPÈSE). — [Voir LALANNE (PIERRE) et —]. | 460 | MOELLENHOFF (P.). — [Voir GESSNER (H.) et —]. | 382 |
| MATIGNON (CAMILLE). — <i>Nécrologie</i> | 91 | MOGOS (M.). — [Voir BRUÈRE (P.) et —]. | 144 |
| MAURIN (PIERRE). — <i>Danger des explications simplistes</i> | 111 | MOLITOR (H.). — [Voir GLAUBACH (S.) et —]. | 121 |
| MAURY (J. M. A.). — <i>Distinction honorifique</i> | 160 | MÖLLER (K. O.). — <i>Salyrgan</i> | 120 |
| MC COLLUM (E. V.). — [Voir KRUSE (H. D.), ORENT (E. R.) et —]. | 55 | — <i>Percaine</i> | 572 |
| MC ELVAIN (S. M.). — [Voir STRONG (F. M.) et —]. | 192 | MONCEAUX (R. H.) et FONTAINE (R.). — <i>Mucos gastrique et mucines</i> | 376 |
| MÉGAÏLLE (A.). — [Voir CANALS (E.) et —]. | 443 | MONNET (R.). — <i>Réaction de l'érythroquinine</i> | 437 |
| MEHRTENS (H. G.). — [Voir JOHNSON (C. C.), HANZLIK (P. J.), MARSHALL (D. C.) et —]. | 128 | — <i>Recherche de la quinine dans l'urine</i> | 380 |
| MELBOOM (J. C. C.). — <i>Action antifièvre par cœur isolé</i> | 64 | MONTAIGLE (P. DE). — <i>Musique pour traiter les maladies</i> | 198 |
| MEILLER (J. P. G.). — <i>Distinction honorifique</i> | 160 | MOREASH (R. A.). — [Voir DREYER (N. B.) et —]. | 636 |
| — <i>Nécrologie (1860-1934)</i> | 205 | MOREAU-DEFARGES (A. H. É.). — <i>Distinction honorifique</i> | 160 |
| MELVILLE (K. I.). — <i>Dilatateurs des coronaires</i> | 63, 64 | MORELON (F.). — [Voir LEVRAT (M.) et —]. | 256 |
| MENIER (GASTON). — <i>Nécrologie</i> | 236 | MORGAN (A. F.). — [Voir SMITH (L. L. W.) et —]. | 502 |
| MERCIER (F.). — <i>Sparteïne et adrénaline</i> | 62 | MORHARDT (P.-E.). — <i>Hémihommes et vitamines</i> | 142 |
| — BALANSARO, (J.) et SIOAL (C.). — <i>Sparteïne et chlorure</i> | 62 | — <i>Hépatosplénographie</i> | 190 |
| — et DELPRAUT (J.). — <i>Rachianesthésie et bradycardie adrénalinique</i> | 632 | MORIN (G.). — [Voir BIXET (L.) et —]. | 629 |
| — et MERCIER (L.-J.). — <i>Combinaisons de la sparteïne avec certains barbituriques</i> | 373 | MORRELL (C. A.). — [Voir CHAPMAN (C. W.) et —]. | 59 |
| — (L.-J.). — [Voir MERCIER (F.) et —]. | 373 | MORVILLEZ (F.). — <i>Transfert de chaire</i> | 207 |
| MERKLEN (L.). — [Voir SARTORY (A.), FRANCK (G.), — et VIDACOVITCH]. | 110, 380, 632 | — et LECLERCQ (E.). — <i>Fixation d'iode par les teintures officinales</i> | 118 |
| — [Voir SARTORY (D.), —, VERNIER et VIDACOVITCH (M.)]. | 633 | MOSKOVITZ (B.). — [Voir KOLTHOFF (I. M.), SANGRELL (E. B.) et —]. | 184 |
| MERKLEN (PR.) et GOUNELLE (H.). — <i>Urée et azotémie</i> | 112 | MOUGROT (A.). — [Voir LORIER (M.), — et AUBERTOT (V.)]. | 381 |
| — et —. — <i>Leucémie myéloïde</i> | 190 | MOUREU (H.) et ROCQUET (PAUL). — <i>Action de NiF sur PCI²</i> | 375 |
| MERRIEN (E. J. C.). — <i>Nomination</i> | 237 | MOURIQUAND (G.). — <i>Clinique et météorologie</i> | 58 |
| MÉTADIER (PAUL). — <i>Projet de taxe sur les produits à marque de fabrique</i> | 59 | — <i>Inadaptés urbains</i> | 438 |
| MEYER (C. E.) et ROSE (W. C.). — <i>Arginine et croissance</i> | 565 | — et BERNHEIM (M.). — <i>Diétotoxiques et équilibre alimentaire</i> | 377 |
| MEYER (JACQUES). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), — et KELLER (E.)]. | 187 | MOYNIER DE VILLEPOIX (P. E. J. M. R.). — <i>Nécrologie</i> | 679 |
| — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), — et MEYER (M.)]. | 338 | MÜCKE (J.). — [Voir TAUBMANN (G.) et —]. | 382 |
| | | MÜGGE (H.). — [Voir EICHLER (O.) et —]. | 120 |
| | | MURPHY (W. S.). — [Voir KOPFANYI (TH.), — et KROP (S.)]. | 507 |
| | | MURRELL (F. C.). — [Voir WESSON (L. G.) et —]. | 564 |
| | | MÜSSER (R.). — [Voir CARR (C. J.), —, SCHNIOT (J. E.) et KRANTZ (J. C.)]. | 566 |

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|---|-----------|
| MYERS (V. C.). — [Voir EVELETH (M. W.), BING (F. C.) et —]. | 503 | PAGET (M.), LANGERON (L.) et DE- VRIENDE (Ch.). — Dosage et élimi- nation du bismuth. | 145 |
| N | | PALKIN (S.) et WELLS (P. A.). — Es- sence de <i>Pimenta acris</i> (I et II) . . | 189 |
| NAMDAR (M.). — [Voir BREYER (Ph.), MANCEAU (P.) et —]. | 418 | PANCIER (F.). — Nécrologie du pro- fesseur MOYNIER DE VILLEPOIX. . . | 679 |
| NANU (I.), JONNESCO (D.), CLAUDIAN (I.) et BULL (A.). — Septicémie gono- coccique. | 439 | PANDORN (M. C.) et ANDERSON (R. J.). — Tréhalose du bacille de la phléole. . | 502 |
| NATTAN-LARRIER (L.). — L'anaphylaxie congénitale. | 319 | PAPAVASSILIOU (M ^{me} M.-J.). — Réaction et dosage des sels de quinine. . . . | 115 |
| NIIPP (LUCIEN) — [Voir RÉGNIER (JEAN) et —. 152, 231, 291]. | 414 | PARANIPÉ (A. S.) et GOKHALÉ (G. K.). — Embéline comme anthelmin- tique. | 123 |
| NEOUSIKINE (B.). — [Voir COURTOIS (A.) et —]. | 506 | PARFENTJEV (I. A.) et PERLEWEIG (W. A.). Urine de souris blanche. | 378 |
| NEPVEUX (FL.). — [Voir LARÉ (MAR- CEL), VIOLE (P.-L.) et —]. | 374 | PARKINS (W. M.). — [Voir SALANT (W.) et —]. | 511 |
| NRUBAUER (E.). — [Voir KAUPFHEIL (L.) et —]. | 123 | PARSONS (H. T.) et KELLY (E.). — Der- matite par le blanc d'œuf. | 55 |
| NEVEU (R.). — [Voir CAZNEUVE (P.), TANON (L.) et —]. | 626 | PASSMORE (F. R.). — Dégâts causés au cacao africain. | 569 |
| NEWMAN (M. S.) et ANDERSON (R. J.). — Lipides de la levure (I et II). . . . | 363 | PECKER (H.). — Albumine et pseudo- albumine urinaires. | 378 |
| — [Voir ANDERSON (R. J.) et —]. | 503 | —, Lipurie et lipémie. | 143 |
| NICOLLE (P.). — Synergies et <i>Trypa- nosoma congolense</i> | 126 | —, Réaction de. | 147 |
| NITZESCU (I. I.) et RUDEANU (A.). — Mouvements du rat anesthésié à la paraléhyde. | 505 | PELISSE (PAUL-LOUIS). — Distinction honorifique. | 18 |
| NOPONEN (G. E.). — [Voir KOLTHOFF (I. M.) et —]. | 184 | PÉNAU (H.) et SIMONNET (H.). — Essai biologique (règles générales). . . . | 115 |
| NOUCHY (A.). — [Voir BENHAMOU (E.) et —]. | 438 | PÉREZ (J. J.). — [Voir SANDOR (G.), BONNEFOI (A.) et —]. | 501 |
| NOVELLI (A.). — [Voir LÉLOIR (L. F.) et —]. | 632 | PERLZWEIG (W. A.). — [Voir PARFENTJEV (I. A.) et —]. | 378 |
| NYARY (A.). — Résorption des pré- parations de digitale dans l'intestin. . | 60 | PERROT (Em.). — Disparition des phar- maciens de campagne et colpor- tage illégal. | 25 |
| O | | —, Discours au banquet de l'Asso- ciation des internes en pharmacie. —, Discours prononcé au VI ^e Congrès de l'U. N. P. F., à Nice. | 135 73 |
| OBÉRY (S. A.). — [Voir DILL (D. B.), JONES (B. F.), EDWARDS (H. T.) et —]. | 36 | —, Notice nécrologique du professeur R. CHODAT. | 619 |
| OBÉRY (A.). — Sonéryl et excitabilité des Sélaciens. | 507 | —, Les espèces chaudoogriques pour le traitement de la lèpre. | 641 |
| OLKENS (H. A.). — Cocaine. | 572 | —, Nomination. | 254 |
| — et RAETZ (W.). — Sort de la co- caine. | 572 | — et RAYMOND-HAET. — Un nouveau digitalique, le « lombiry ». | 571 |
| — et RINTELEN (K.). — Accoutumance à la cocaïne. | 571 | PETIT (G.). — Distinction honorifique. . | 37 |
| OLCH (I. Y.). — [Voir GRUBER (C. M.), et BLADES (B.)]. | 636 | PETRESKO (M.). — [Voir LARÉ (M.), BOULIN (R.) et —]. | 111 |
| ORÉNT (E. R.). — [Voir KRUSE (H. D.), et Mc COLLUM (E. V.)]. | 55 | PICHAT (P.). — [Voir COURMONT (P.), GARDÈRE (H.) et —]. | 319 |
| ORESTANO (G.). — Pharmacologie du chlorure d'or. | 255 | PICHON (M.). — Les laboratoires d'ana- lyses médicales. | 104 |
| —, Thiosulfate d'or et de Na. | 255 | PICON (M.). — Microdosage du C orga- nique dans les eaux. | 112 |
| —, Sulfure auro-aurique. | 255 | —, Sels de l'acide campho-carbo- nique. | 373 |
| —, Or colloïdal. | 255 | —, Sulfures de titane. | 374 |
| OMANSKY. — [Voir BEZANCON (F.), WEIL (M.-P.), DELARUE et —]. . . . | 438 | —, Sulfures de zirconium. | 434 |
| P | | PIGEAUD (H.). — [Voir VORON (J.) et —]. | 446 |
| PAGE (I. H.). — [Voir VAN SLYKE (D. D.), — et KIRK (E.)]. | 567 | PINGUET (M ^{lle} A.). — [Voir BOUGAULT (J.), HARDY (M ^{lle} Z.) et —]. | 436 |
| PAGET (M.). — Adrenaline virtuelle. . | 409 | PINTÉ. — [Voir RAQUET (D.) et —]. . . . | 437 |
| | | PIVOITEAU (M.). — [Voir LANCEN (A.) et —]. | 660 |
| | | POIGNANT (E.). — Pension et retraite des pharmaciens suédois. | 11 |
| | | POIX (G.). — Lutte anti-tuberculeuse aux Pays-Bas. | 439 |

| | Pages. |
|---|--------|
| RICHMAN (E.). — [Voir LEVINE (V. E.) et —] | 566 |
| RIDER (T. H.). — Acide glutamique et anémie. | 52 |
| — [Voir SCOTT (E. W.) et —] | 192 |
| RIESSER (O.). — Antinévralgiques | 627 |
| RIGAL (M.). — Pyréthriner. | 123 |
| RINTELEN (K.). — [Voir OELKERS (H. A.) et —] | 571 |
| RISI (A.). — Toxicité de l'atophan. | 122 |
| RIVOIRE (R.) et KERN (E.). — Rôle biologique du brome | 112 |
| ROBERT (J.). — Emploi des filtres d'amiante. | 115 |
| — [Voir CUNY (L.) et —] | 113 |
| ROBINET (LOUIS). — Terrains magnésiens et cancer | 186 |
| ROBOZ (P.). — <i>Pinellia tuberifera</i> | 122 |
| ROCHE (J.). — [Voir FOX (H. M.) et —] | 377 |
| ROCQUET (PAUL). — [Voir MOUREU (H.) et —] | 375 |
| RODILON (G.). — L'oxalorachie | 110 |
| ROLLEONEN (VAN DE). — Nouveau produit ignifuge | 72 |
| ROLLER (P. S.). — Dosage de Al | 135 |
| RONCRÈSE. — Méthode de — | 115 |
| ROSK (W. C.). — [Voir MEYER (C. E.) et —] | 565 |
| ROSÉ (A. L. E.). — Distinction honorifique | 160 |
| ROSNOWSKI (M.). — [Voir ARCISZEWSKI (W.), KOPACZEWSKI (W.) et —] | 570 |
| ROUSSEL (G.). — Bourses offertes au corps pharmaceutique. | 114 |
| ROUX (ÉMILE). — Nécrologie. | 35 |
| ROYER (M.). — Bile de tubage duodénal. | 375 |
| ROZIER () et JULIEN (). — <i>Le stibiothiopropionatsulfonate de sodium dans les leishmanioses canines</i> | 149 |
| RUDEANU (A.). — [Voir NITZESCU (I. I.) et —] | 505 |
| RUKLE (G.). — Comparaison des séroïnes antidiphtériques. | 440 |
| RUTENBECK (H.). — [Voir LABES (R.) et —] | 571 |

S

| | |
|--|----------|
| SABETAY (S.). — Sb Cl ³ , réactif de la double liaison | 318 |
| SACKS (J.). — [Voir STANLEY (W. M.), COLEMAN (G. H.), GREER (C. M.), — et ADAMS (R.)] | 256 |
| SAENZ (A.) et EISENDRATH (D.). — Microculture des urines | 438 |
| — [Voir CALMETTE (A.), — et COSTIL (L.)] | 446 |
| SADYUN (M.). — Substances adrénaliniques | 635 |
| — et WEBSTER (G. E.). — Artérenol, adrénaline et glycogène | 635 |
| — [Voir HALL (V. E.) et —] | 568 |
| SAINT-SERNIN. — Prix CARRACIDO | 112 |
| SALANT (W.) et PARKINS (W. M.). — Calcium et cocaïne | 511 |
| SALOUES (R.). — <i>Valeur alimentaire des poissons de la Méditerranée et des cours d'eau</i> | 419, 536 |

| | |
|---|----------|
| SALLET (ALBERT). — <i>Un anthelminthique d'Asie : le Quisqualis indica L.</i> | 72 |
| SALMOIRAGHI (E.). — [Voir VITA (N.) et —] | 119 |
| SALUSSOLA (C.). — [Voir CRAMON (M.) et —] | 575 |
| SAMSON (C.). — Injection d'adrénaline et glucose. | 636 |
| SANDELL (E. B.). — [Voir KOLTHOFF (I. M.), — et MOSKOVITZ (B.)] | 184 |
| SANDOR (G.), BONNEFOI (A.) et PÉREZ (J. J.). — Précipitation des protéïdes. | 501 |
| — [Voir BASSET (J.), MACHESBOEUF (M.) et —] | 376 |
| SANNA (G.) et SANNA (V.). — Les teintures alcooliques | 188 |
| SANNA (V.). — [Voir SANNA (G.) et —] | 188 |
| SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et pression | 110 |
| —, —, — et —. Vagotonine et adrénaline | 632 |
| —, —, —. Eaux sulfatées calciques et pression artérielle | 380 |
| —, MERKLEN (L.), VERNIER et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et adrénaline | 633 |
| SARTORY (AUG.). — Nomination | 254 |
| —, SARTORY (R.), MEYER (J.) et KELLER (E.). — Cancer et magnésium en Alsace et en Lorraine. | 187 |
| —, —, — et MEYER (M.). — <i>Etude de la thérapeutique des mycoses</i> | 338 |
| SARTORY (R.). — [Voir SARTORY (A.), —, MEYER (J.) et KELLER (E.)] | 187 |
| — [Voir SARTORY (A.), —, MEYER (J.) et MEYER (M.)] | 332 |
| SAULEAU (P.). — [Voir VELLUZ (L.) et —] | 434 |
| SAVAHE (JEAN). — <i>Les vitamines dans l'huile d'olive</i> | 272 |
| SAWYER (M. M.) et SCHLOSSBERG (T.). — Adrénaline et œil | 636 |
| SCADUTO (P.). — Hyposulfite de soude et arsenic. | 124 |
| SCHLENKER (F. S.). — Micro-analyse des sucres | 568 |
| SCHLOSSBERG (T.). — [Voir SAWYER (M. M.) et —] | 636 |
| SCHLOSSMANN (H.). — Apomorphine. | 122 |
| SCHLUTY (F.-O.). — Commandeur de la Légion d'honneur. | 254 |
| SCHMID (R.). — [Voir GLEY (P.) et —] | 124 |
| SCHMIDT (C. L. A.). — [Voir GREAVES (J. D.) et —] | 562 |
| SCHMIDT (J. E.). — [Voir CARR (C. J.), MUSSER (H.), — et KRANTZ (J. C.)] | 566 |
| SCHOEN (M ^{me} R.). — [Voir LEVADITI (C.), MEZGER (J. G.) et —] | 187, 573 |
| SCHORNULLER (A.). — [Voir LEVINE (P. A.) et —] | 55 |
| SCHROEDER (H. O.). — Substances empêchant l'accumulation d'acide urique | 121 |
| —, Pharmacologie du sphincter du pylore | 637 |
| —, Sphincter iléo-colique. | 637 |
| SCHULTZE (M. O.) et ELVEJEM (C. A.). — Anémie du rat | 561 |

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|------------|
| SCHUNTERMANN (G. E.). — Sels minéraux et digitale. | 60 | SMITH (M. L.). — Extraction des vitamines B de la levure. | 52 |
| SCHUSTER (G.). — Beurre de cacao. | 435 | SOBOTKA (H.), HOLZMAN (M.) et KAHN (J.). — Hydantoines 5,5' substituées. | 194 |
| —, Beurre d'illipé. | 418 | —, [VOIR REINER (M.) et —]. | 56 |
| —, Beurre de vache. | 409 | SOCIAS (L.). — [VOIR FERNANDEZ (O.) et —]. | 413 |
| —, Triazélaïne. | 409 | SOMMELET (M.). — Transfert de chaire. — Synthèse de dérivés chlorométhyles. | 186 434 |
| —, Huile d'arachide commerciale. | 417 | SOULIE (P.). — [VOIR LOEPER (M.), — et BLOY (E.).] | 444 |
| SCOTT (D. A.) et CHARLES (A. F.). — Héparine. | 565 | SPAULDING (J.). — [VOIR GORCHOFF (C.), HANZLIK (P. J.) et —]. | 127 |
| —, [VOIR CHARLES (A. F.) et —]. | 565 | SPENCE (A. W.). — Cyanures et thyroïdes des poulets. | 631 |
| SCOTT (E. W.) et RIDER (T. H.). — Anesthésiques locaux. | 492 | SPINELLI — Essence de bergamote. | 261 |
| SCOTT (W. M.). — Intoxications par œufs de cane. | 215 | SPOLIO (P.). — Absorption de l'adrénaline et des drogues par la trachée. | 634 |
| SEIDELL (A.). — Levure de bière et vitamine B ₁ | 51 | STAMM (J.) et KILLINEN (K.). — Examen du kamala. | 189 |
| SEIDENFELD (M. A.). — [VOIR HANZLIK (P. J.), — et JOHNSON (C. C.).] | 128 | STANLEY (W. M.), COLEMAN (G. H.), GREER (C. M.), SACKS (J.) et ADAMS (R.). — Acides contre les bacilles acido-résistants. | 256 |
| SÉJOURNET (JEAN). — Distinctions honorifiques. | 414 | STEARNS (G.) et WARWEG (E.). — Répartition du P sanguin. | 566 |
| SENEVET (GEORGES). — Distinctions honorifiques. | 438 | STEEGER (O.). — [VOIR DIETZEL (R.) et —]. | 468 |
| SEYOT (P.). — Sur le colportage pharmaceutique. | 79 | STERNBOCK (H.). — [VOIR BAUMANN (C. A.) et —]. | 503 |
| SÉZARY (A.). — Pommades réductrices contre psoriasis. | 443 | —, [VOIR TEMPLIN (V. M.) et —]. | 51 |
| —, Ulcères de jambes. | 444 | STEFANESCO (EL.). — [VOIR VLADESCO (R.) et —]. | 121 |
| SHARLIT (H.). — Dosage de l'indoxyle urinaire. | 377 | SIEINKAMM (E.). — Rénotrat et excrétion du mercure. | 120 |
| SHELBERG (E. F.). — [VOIR TABERN (D. L.) et —]. | 492 | STENDAL (NILS). — Présence d'acide salicylique et d'acide phénylglucéique dans la graisse du bacille tuberculeux. | 69 |
| SHERMAN (H.). — Voir HORWITT (M. K.), — et BARBOUR (H. G.).] | 628 | SIEGLITZ (E. J.). — Sous-nitrate de bismuth dans l'hypertension. | 64 |
| SHREWSBURY (C. L.) et KRAYBILL (H. R.). — Carotène, vitamine A et antioxydants du beurre. | 505 | STOLAND (O. O.) et GINSBERG (A. M.). — Ephédrine et coronaires. | 658 |
| SHRINER (R. L.). — [VOIR HORNE (W. H.) et —]. | 511 | STRAIN (H. H.). — Carotène et acide géronique. | 563 |
| SHTERNOV (V. A.). — [VOIR KLARMANN (E.), — et GATES (L. W.).] — Chlorophéols. | 383 | —, Lycopène. | 563 |
| SIOI EDWIN et DREYFUS (A. G.). — Solution sclérotante. | 384 | STRONO (F. M.) et Mc ELVAIN (S. M.). — Anesthésiques locaux. | 192 |
| SIOAL (C.). — [VOIR MERCIER (F.), BALANSARD (J.) et —]. | 62 | STUART (GENEVIEVE O.). — [VOIR LUGRISSON (C.) et —]. | 439 |
| SILBER (W.). — [VOIR HEUGNER (W.) et —]. | 628 | SUSPLUGAS (J.). — [VOIR GIBOUX (J.) et —]. | 265 |
| SILBERMAN (A. K.) et LEWIS (H. B.). — Absorption du rhumose. | 561 | SWARTS (FRED.). — Anhydride trifluoroacétique et alcool trifluoré. | 374 |
| SILBERSTEIN (L.). — [VOIR BERTRAND (G.) et —]. | 442 | SWIFT (E. H.), BARTON (R. C.) et BACRUS (H. S.). — Séparation du Zn, Co, Ni, Fe, etc. | 183 |
| SIMON (AL.). — Sécrétion de la posthypophyse. | 638 | | |
| SIMON (I.). — Cacodylate et méthylarsinate de soude. | 424 | | |
| —, Contre l'intoxication par la strychnine. | 575 | | |
| SIMONNET (H.). — [VOIR LAROCHE (GEY) et —]. | 441 | | |
| —, [VOIR PÉNAU (H.) et —]. | 445 | | |
| —, [VOIR RÉONIER (M ^{re} M.-Th.) et —]. | 436 | | |
| SMILGA (J.). — Morphine et anesthésiques locaux. | 372 | | |
| SMITH (H. G.). — [VOIR FREYTAO (F. C.) et —]. | 53 | | |
| SMITH (L. L. W.) et MORGAN (A. F.). — Vitamine A et carotinoïdes des fruits. | 502 | | |
| SMITH (M. C.) et LANTZ (E. M.). — Fluorures et composition des os. | 504 | | |

T

| | |
|---|-----|
| TABERN (D. L.) et SEELBERG (E. F.). — Acides barbituriques substitués. | 192 |
| TAGUET (C.). — Venin de cobra. | 190 |
| TAINTER (M. L.). — Cœur artificiel et réponse aux drogues. | 59 |
| —, Sympathomimétiques. | 639 |
| —, BOTES (J. H.) et DE EDS (F.). — Dinutrophénol et chiens diabétiques. | 629 |

| | Pages. |
|--|----------|
| TAINTER (M. L.) et CUTTINO (W. C.). — Actions du dinitrophénol. | 636 |
| — et —. Dinitrophénols isomères. | 630 |
| TALC (D.). — [Voir BOUILLAT (M. E.). et —]. | 445 |
| TANON (L.). — [Voir CAZENOVE (P.). et NEVEU (R.)]. | 626 |
| TATUM (A. L.). — [Voir MALONEY (A. H.) et —]. | 62 |
| TAUBER (H.). — [Voir KLEINER (I. S.) et —]. | 378 |
| TAUBMANN (G.) et MÜCKE (J.). — Acide borique et acide arsénieux. | 382 |
| TAVENA. — Conservation des cadavres. | 44 |
| TEMLIN (V. M.) et STEENDOCK (H.). — Vitamine D et calcium. | 52 |
| TEN KLEU (H. E. J.). — [Voir HOKKSTRA (R. A.) et —]. | 59 |
| TESTONI (P.). — Le thallium. | 256 |
| TEULON-VALIO (F.). — Rhumatisme chronique et eau d'Uriage. | 381 |
| TEYNIÉ (J.). — [Voir MASSY (R.) et —]. | 380 |
| THOMAS (A.). — [Voir LESURE (A.) et —]. | 436 |
| — [Voir LESURE (A.). — et LAVAQUE]. | 302 |
| TROMIS (G.). — Dosage de l'iode. | 114 |
| — [Voir LATRIDES (D.) et —]. | 115 |
| THORP (E. G.), ESSER (H. E.) et MANN (W. C.). — Ephedrine chez le chien. | 639 |
| TIFFENEAU (M.). — Apisols falsifiés par phosphate de crésyle. | 568 |
| —, LÉVY (J.) et BROUD (D.). — Anesthésie par l'avertine. | 447 |
| TONNET (J.). — Dosage de l'acide oxalique du sang. | 110 |
| TORACQUE (L. G.). — La santé publique et la lutte contre les stupéfiants. 1. | 59 |
| —, Nécrologie du prof. Ch. PORCER. | 14 |
| —, La Maison de retraite du pharmacien. | 217 |
| —, Quelques écrits : Rose d'automne. | 250 |
| — [Voir DUFAU (Em.) et —]. | 121. 193 |
| TOURSADE (A.) et MALMEJAC (J.). — Vasodilatation par adrénaline. | 633 |
| — et RAYMOND-HANET. — Tyramine et adrénalino-sécrétion. | 639 |
| TREFOUËL (J.). — [Voir FOURNEAU (E.). —, TREFOUËL (M ^{me} J.), BOVET et KORTSCRET]. | 57 |
| TREFOUËL (M ^{me} J.). — [Voir FOURNEAU (E.). TREFOUËL (J.). —, BOVET et KORTSCRET]. | 57 |
| TRITON-UGARTE. — Dosage rapide du sucre réducteur. | 115 |
| TRILLAT (A.). — Anaphylaxie par voie aérienne. | 440 |
| TUCAKOV (Y.). — [Voir GILLOT (P.) et —]. | 257 |
| — [Voir GILLOT (P.). CORDEBARD (H.) et —]. | 137 |
| TURNER (B. B.) et HULPIEU (H. R.). — Antidotes de CNH. | 631 |
| TURNER (R. G.) et WEEKS (M. Z.). — Microdosage de l'iode dans le sang. | 184 |

U

| | |
|---|-----|
| UDAONDO (CARLOS BONORINO). — [Voir : BONORINO]. | 319 |
| UHLMANN (Fr.). — Calcio-coramine. | 63 |

| | Pages. |
|---|--------|
| UNOENRILL (F. P.). — [Voir FISK (M. E.) et —]. | 512 |
| UNOAR (G.). — Adrénaline et artères cérébrales. | 633 |
| — et ECK (M.). — Circulation cérébrale et adrénaline. | 633 |
| UNTERSTEINER (L.). — Sort du cobalt dans l'organisme. | 255 |

V

| | |
|---|---------------|
| VAN DE ERVE (J.). — [Voir GOWER (W. E.) et —]. | 508 |
| VAN DE HOLLEHEM. — Nouveau produit ignifuge. | 72 |
| VAN DER WIELEN (P.). — Jubilé de vingt-cinq ans de professorat. | 112 |
| VAN DYKE (H. B.). — [Voir DAVIS (J. E.) et —]. | 54 |
| VAN ESVELD (L. W.). — [Voir VAN ITALIE (E.). HAHNSMA (A.) et —]. | 382 |
| VAN ITALIE (L.). — Distinctions honorifiques. | 64. 237 |
| —, HAHNSMA (A.) et VAN ESVELD (L. W.). — Sur l'apoi et les abortifs. | 382 |
| VANNIER (L.-L.-A.). — Distinction honorifique. | 160 |
| VAN SLYKE (D. D.), PAGE (I. H.) et KIRK (E.). — Microdosage du carbone. | 567 |
| VELLIZ (L.) et SAULEAU (P.). — Synthèse biochimique d'esters gras. | 434 |
| VELU (H.). — Le darmons. | 626 |
| VENTUROLI (G.). — Etude toxicologique de l'adrénaline. | 115 |
| VERNES (A.), BRICQ (R.) et BAZOCHE (M ^{lle} Fr.). — Dosage du glucose sanguin (I et II). | 185 |
| VERNIER. — [Voir SANTENOISE (D.). MERKLEN (L.). — et VIDACOVITCH (M.)]. | 633 |
| VERNIER (P.). — [Voir LASSEUR (Ph.). —, DUFAUX (A.) et GEORGES (L.)]. | 625 |
| VESSELOVSKY (O.). — [Voir ZUNZ (E.). — et IAGNOV (S.)]. | 635 |
| VIAUD (P.). — [Voir KUSCHINSKY (G.) et —]. | 637 |
| VIDACOVITCH (M.). — [Voir SANTENOISE (D.). FRANCK (C.). MERKLEN (L.) et —]. | 110. 380. 632 |
| — [Voir SANTENOISE (D.). MERKLEN (L.). VERNIER et —]. | 633 |
| VIGNE (P.). — [Voir LUMIÈRE (A.) et —]. | 187 |
| VIGNEAUD (V. du), DYER (H. M.) et HARMON (J.). — Homocystine et croissance. | 561 |
| — [Voir LORING (H. S.) et —]. | 563 |
| VINCENT (H.). — Prévention des réactions sériques. | 574 |
| VINTILESCO (J.) et BINESCO (J.). — Ovaïres et poudres d'ovaires. | 118 |
| VIOLLE (P. L.). — [Voir LABBÉ (MARCEL). — et NEVEUX (FL.)]. | 574 |
| VISCHNIAC (Ch.). — [Voir BUSQUET (H.) et —]. | 128 |
| VITA (N.) et SALMOIRAGHI (E.). — Soufre colloïdal et CO. | 119 |
| VLADESCU (R.) et STEFANESCU (EL.). — Elimination de la salipyrine. | 121 |

| | Pages. | | Pages |
|--|--------|--|-------|
| VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Acides aminés et cancers. | 446 | WEINBERG (M.). — Infections polymicrobiennes. | 187 |
| VOLLMER (H.). — Sensibilité à l'hydroquinone et à la colchicine. . . . | 382 | WEINBERG (S. J.). — Hypertension par yohimbine et québrachine. . . . | 58 |
| VOLMAR (Y.). — Transfert de chaire. . . | 113 | WELLS (P. A.). — [Voir PALKIN (S.) et —]. | 189 |
| —, et CLAVERA (S. M.). — Acidité des vins rouges. | 114 | WENDEL (W. B.). — Oxydations par les globules rouges. | 564 |
| — et DUQUENOIS (P.). — Fixation de ShO^2H par les acides-alcools. . . . | 373 | WESSON (L. G.). — Quotients respiratoires anormaux. | 53 |
| — et LEEER (M ^{lle}). — L'acide picrolonique. | 436 | — et MURRELL (F. C.). — Hydrates de carbone. | 564 |
| VORON (J.) et PIGEAUD (H.). — Coefficient de MAILLARD dans les vomissements de la gestation. | 446 | WIETHAUP (H.). — Digitale et dilateurs des coronaires. | 61 |
| VOYNNET (R.). — Action de NH^3 et des bases sur le calomel. | 117 | WINOGRADSKY (S.). — Dégagement de NH^3 par les Légumineuses. | 502 |
| VRAÛILLE (P. DE). — Iso-agglutination et groupes sanguins. | 57 | WOLFF (R.). — [Voir DESGREZ (A.), RATHERY (F.) et —]. | 380 |
| | | WOLLMAN (M ^{me} E.). — [Voir BASSET (J.), —, MACHEBIEUF (M.-A.) et BARDACH (M.)]. | 57 |
| W | | WOODS (G. G.) et EDDY (N. B.). — Nouvelles alkylamines. | 510 |
| WALKER (J. C.). — [Voir LINK (K. P.) et —]. | 53 | WRIGHT-FRIES. — Numération de tous les germes visibles. | 152 |
| WALTON (B. P.). — Diurèse inhibée par hypnotiques. | 509 | WURNER (M ^{lle} LISE). — Glutathion des poudres d'organes. | 443 |
| WARENBURG (HENRI). — [Voir POLO-NOVSKI (MICHEL) et —]. | 376 | —, [Voir HAZARD (R.) et —]. | 118 |
| WARKANY (J.). — [Voir GUEST (G. M.) et —]. | 54 | | |
| WARWEG (E.). — [Voir STEARNS (G.) et —]. | 566 | Y-Z | |
| WAUCOMONT (R.). — [Voir DAUTREBANDE (L.) et —]. | 119 | YATER (W. M.). — [Voir MARKOWITZ (C.) et —]. | 122 |
| WEBSTER (G. E.). — [Voir SANYUN (M.) et —]. | 635 | YUTZY (H.). — [Voir KOLTHOFF (I. M.) et —]. | 185 |
| WEEKS (M. Z.). — [Voir TURNER (R. G.) et —]. | 184 | ZARETTI (R.). — Actions de la quinine sur l'œsophage isolé. | 634 |
| WESE (H.). — Sensibilité à la strophanthine. | 61 | ZUNZ (E.) et DE LA CUESTA (G. S.). — Thyroxine et coagulation du sang. . . | 121 |
| WICKER (B.). — Dosage clinique de la convallatoxine. | 61 | —, VESSELOVSKY (O.) et IAGNOV (S.). — Ephédrine, adrénaline et diurèse. . | 635 |
| WEIL (MATHIEU-PIERRE). — [Voir BEXZANÇON (F.), —, DELARUE et OUMANSKY.] | 438 | | |

ERRATA

- Page 61, ligne 10. — Lire : vol. 112 [au lieu de 113].
 Page 118, ligne 23. — Lire : BEAUMELON (R.).
 Page 375, ligne 2. — Lire : MOUREU (HENRI) [et non MOUREU (L.)].
 Page 381, bas. — Lire : BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (MARY L. C.) [au lieu de BERHEIM].
 Page 447, ligne 19. — Lire : HOUSSA (M. et M^{me} P.).
 Page 447, 2^e ligne en bas. — Lire : LÉVY (M^{lle} J.) [et non LÉVY (L.)].
 Page 501, bas. — Lire : DESORDRES (JEAN) [au lieu de DESEORDRES (D.)].
 Page 574, ligne 31. — Lire : GANDENANN (IDA).
 Page 638, ligne 31. — Lire : JACOBSEN (C. F.) et KENNARO (M. A.).

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

| | Pages. | | Pages. |
|--|--------|---|----------|
| A | | B | |
| ANGER (H.-E.). — Si le vent se taisait. | 70 | BACHRACH (M ^{lle} E.). — Introduction à l'étude des phénomènes vitaux . . . | 372 |
| AUDIN (MARIUS). — Etapes de la gravure sur bois. | 69 | BADOCHER (M.). — Hydrocarbures colorés. Description et étude d'un hydrocarbure bleu (Thèse D. Un.). | 560 |
| | | BERTHELOT (A.). — [Voir GUGGENHEIM (M.).] | 370 |
| | | BLAQUE (G.). — [Voir PANTURIER (G.) et —]. | 182 |
| | | BLECHMANN (G.). — [Voir VIGNES (H.) et —]. | 51 |
| | | BOLL (MARCEL). — [Voir URBAIN (G.) et —]. | 313, 431 |
| | | BRÜER (PAUL). — Le péril incendiaire aérien. | 24 |
| | | — Le péril chimique aérien et la protection de l'eau et des aliments. . | 69 |
| | | — et Cot (G.). — Le poste de secours sous abri. | 264 |
| | | BRUNET (RAYMOND). — Les moûts concentrés de raisins. | 500 |
| C | | D | |
| CATTELLAIN (EUGÈNE). — Pour comprendre la chimie moderne | 623 | DEHAY (CH.). — Appareil conducteur foliaire des Urticacées, des Moracées et des Ulmées (Thèse D. Sc.). | 625 |
| CHERRELAUD (RENÉ). — Formulaire de parfumerie, tome II | 24, 50 | DELTANO (R.). — Contribution à l'étude de la réaction de GRAM (Thèse) | 107 |
| CHEVALIER (AUG.). — MICHEL ADANSON, voyageur, naturaliste et philosophe. | 371 | DIACONO (HECTOR). — Le phénomène hémolytique. Etude de l'hémolyse. | 102 |
| CHOUX (P.). — Les Didieriaceées xérophytes de Madagascar. | 625 | | |
| CIONOLI (FRANCISCO). — Antioxygènes, huiles solidifiées et pommades. Thèse de professorat. | 105 | | |
| CORNUBERT (R.). — Le camphre et ses dérivés. | 316 | | |
| COT (G.). — [Voir BRÜER (P.) et —]. | 264 | | |
| COZIC (M ^{lle}). — Etude biochimique du <i>Bacterium xylinum</i> (Thèse D. Sc.). | 252 | | |
| | | E | |
| | | F | |
| | | FABRYKANT (M.). — [Voir LASSÉ (M.) et —]. | 369 |
| | | FAHMY (I. RAGAB). — Pharmacognosie et chimie des drogues végétales. . | 433 |
| | | FISCHL (V.) et SCHLOSSBERGER (H.). — Manuel de Chimiothérapie, tome II. | 432 |
| | | FREUDWEILER (R.). — Les falsifications des drogues et leur recherche en lumière ultra-violettes | 104 |
| | | G | |
| | | GEORGES (LUCIENNE). — Etude du mécanisme du phénomène de Boas (Thèse) | 314 |
| | | GRAFTIEUX (H.). — Les eaux d'alimentation des Ardennes (Thèse). . | 49 |
| | | GRIGOROV (J.). — Examen et conservation du caoutchouc manufacturé (Thèse) | 107 |
| | | GUGENHEIM (M.). — Les amines biologiques (Traduction de A. BERTHELOT, A.-R. PRÉVOT et G. KARL) . . . | 370 |
| | | H-I-J | |
| | | HENRIJEAN (F.) et WAUCOMONT (R.). — La digitale | 253 |
| | | HEUDEBERT (CH.). — Recueils diététiques. Régime des affections gastriques | 560 |
| | | INVERNÉ (C. B.). — Plante médicinales et loro estratti in terapia. . . . | 254 |
| | | JUSTIN-BESANÇON (L.). — [Voir VILLARET (M.) et —]. | 47 |
| | | K | |
| | | KARL (G.). — [Voir GUGENHEIM (M.), BERTHELOT (A.), PRÉVOT (A.-R.) et —]. | 370 |
| | | KOHN-ARREST (E.). — Précis de toxicologie. | 558 |
| | | KOPACZEWSKI (W.). — Traité de Biocolloïdologie (tome III). | 102 |
| | | — Perméabilité cellulaire et problème du cancer | 499 |

| | Pages. | | Pages. |
|---|--------|---|--------|
| L | | S | |
| LABRÉ (M.) et FABRYKANT (M.). — Le phosphore. Techniques chimiques. Physiologie. Pathologie. Thérapeutique. | 369 | SCHLOSSBERGER (H.). — [Voir FISCHL (V.) et —]. | 432 |
| LAMBIN (M ^{lle} S.). — Méthodes de mesure de l'activité antimicrobienne des substances chimiques (Thèse D. Sc.). | 408 | SEYEWETZ (J.). — Nouvelles méthodes d'analyse : la lumière de Wood. | 368 |
| LECLERC (HENRI). — Les légumes de France; bistoire, usages alimentaires, vertus thérapeutiques. | 370 | SOUÈGES (R.). — L'embryologie végétale : 1 ^{re} , des origines à HANSTEIN (1870). | 624 |
| LE COMTE (PAUL). — Arbres et plantes de l'Amazonie brésilienne. | 433 | SPRECHER VON BERNEGG (A.). — Cultures tropicales : I. Plantes amygdacées et sucrées. | 623 |
| LECOQ (R.). — Travaux du laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye. | 253 | T-U | |
| LESPAGNOL (ALBERT). — [Voir POLONOVSKI (MICHEL) et —]. | 537 | TIFFENEAU (M.). — Abrégé de pharmacologie (4 ^e édit.). | 624 |
| LHÉRITIER (G.). — Etude du <i>Smilax aspera</i> (Thèse). | 500 | URBAIN (G.) et HOLL (MARCEL). — La science, ses progrès, ses applications I. | 313 |
| LUILLIER (J.). — Le café dans la colonie française de l'Oubangui-Chari. | 405 | II. Applications et théories actuelles. | 431 |
| LUMIÈRE (AUG.). — Effets physiologiques des rayons solaires. | 559 | V-W | |
| M | | VAN DER WIELEN (P.). — Leerboek der Recepteekunde (Traité de pharmacie pratique, 8 ^e édit.). | 183 |
| MAZLOUM (R. V.). — Les eaux minérales de Contrexéville (Thèse). | 49 | VIGNES (H.). — La grossesse et ses anomalies. | 51 |
| MEUNIER (ANDRÉ). — Etude des glucides dans les espèces végétales du genre <i>Lathyrus</i> (Thèse D. Sc.). | 182 | — et BLECHMANN (G.). — Les prématurés. | 51 |
| MICHEL (RENÉE). — Fractionnement thermique des produits gazeux de la pyrolyse des bois (Thèse). | 406 | VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Hydrologie expérimentale. | 47 |
| MIGNON. — Pour et contre le transformisme (DARWIN-VIALLETON). | 496 | WAUCOMONT (R.). — [Voir HENRIJEAN (F.) et —]. | 253 |
| MOUJER (P.). — Parvianalyse chimique et toxicologique des eaux potables. | 432 | WILDEMAN (EM. DE). — Documents sur l'étude de l'alimentation végétale au Congo belge. | 621 |
| P | | X | |
| PARTURIER (G.) et BLAQUE (G.). — Précis de phytothérapie hépato-biliaire. | 182 | X... — Annuaire général de la Pharmacie française, 3 ^e édit. | 162 |
| PERROT (EM.). — Plantes médicinales de France (tome II). | 420 | X... — Comptes rendus du 1 ^{er} Congrès français de Thérapeutique. | 559 |
| POLONOVSKI (MICHEL) et LESPAGNOL (A.). — Chimie organique biologique. Introduction à la biologie générale. | 557 | X... — Formulaire Astier (6 ^e édit.). | 70 |
| PRÉVOT (A. R.). — [Voir GUGGENHEIM (M.), BERTHELOT (A.), — et KARL]. | 370 | X... — Formulaire national belge (2 ^e édit.). | 143 |
| PRIVAUT (MARCE). — Les rayons X au laboratoire, à l'hôpital, à l'usine. | 315 | X... — Formulaire des Pharmaciens français (13 ^e édit.). | 104 |
| R | | X... — Médicaments (Guide théorique et pratique) (4 ^e édit.). | 254 |
| RAVINA (A.). — L'année thérapeutique. Médicaments et procédés nouveaux (8 ^e année). | 315 | X... — Monographies thermales (Vittel). | 71 |
| | | X... — Travaux du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy (fasc. 6). | 404 |

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

